UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

Unité d'Enseignement et de Recherche
des Sciences Médicales

ANNÉE 1974 - THÈSE N° 263

La triiodothyronine au cours du goitre endémique

A propos d'une enquête effectuée dans l'arrondissement d'Oloron-Ste-Marie

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le mercredi 25 septembre 1974

par **Jean NAU**

Né le 10 janvier 1948 à BLAYE (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM.	J. RIVIÈRE, Professeur	Président
	P. BLANQUET, Professeur	Juge
	J. DUHAMEL, Professeur	Juge
	J.-L. LATAPIE, Agrégé	Juge

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547319_0036

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

Unité d'Enseignement et de Recherche
des Sciences Médicales

ANNÉE 1974 - THÈSE N° 263

La triiodothyronine au cours du goitre endémique

A propos d'une enquête effectuée dans l'arrondissement d'Oloron-Ste-Marie

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le mercredi 25 septembre 1974

par **Jean NAU**

Né le 10 janvier 1948 à BLAYE (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM.	J. RIVIÈRE, Professeur	Président
	P. BLANQUET, Professeur	Juge
	J. DUHAMEL, Professeur	Juge
	J.-L. LATAPIE, Agrégé	Juge

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FEMME,

A MES PARENTS,

Merci.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Madame M.-J. LATAPIE

Pharmacien
Attaché des Hôpitaux

Vous nous avez initié aux techniques radioimmunologiques et nous avez constamment aidé dans notre travail de laboratoire.

Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur C. BECKERS
Université de LOUVAIN

Mesdemoiselles C. CORNETTE
et M. THALASSO
Laboratoire de Physique Nucléaire
Université de LOUVAIN

Madame M. CROIZET
Chef de travaux
Assistant des Hôpitaux

Madame LAFFARGUE
Technicienne

qui nous ont apporté une aide précieuse dans la réalisation des dosages.

A Monsieur BELLOCQ

Monsieur et Madame LEROY

Mesdemoiselles AURIOL
LAFLAQUIÈRE
PAUL

qui ont su, avec efficacité, mener l'enquête à Oloron-Ste-Marie.

A Monsieur le Docteur J.-C. ROQUES

Maître de Conférences Agrégé de Biophysique
Médecin des Hôpitaux

Monsieur B. BASSE-CATHALINAT

Chargé de Recherches au C.N.R.S.

Monsieur PASCO

Ex-Directeur du Centre d'Informatique du CHR de BORDEAUX

Monsieur MAZEAU

Programmeur Analyste au Centre d'Informatique du CHR de BORDEAUX

grâce auxquels l'analyse statistique de nos résultats a été rendue possible.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur P. BLANQUET

Professeur de Physique nucléaire appliquée et radiobiologie
Pharmacien
Docteur ès-Sciences physiques
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes Académiques
Médaille de vermeil du Service de Santé de la Marine
Visiting Professor de l'Université de Californie BERKELEY U. S. A.

Monsieur le Professeur J. DUHAMEL

Professeur de Physique médicale et pharmaceutique
Ancien élève de l'École Polytechnique
Electroradiologiste des Hôpitaux
Officier des Palmes Académiques
Chevalier de la Santé Publique

Permettez-nous de vous remercier pour l'honneur que vous nous faites de juger notre travail.

Monsieur le Docteur J.-L. LATAPIE

Maître de Conférences Agrégé de Médecine Interne
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez proposé le sujet de cette thèse et nous avez guidé tout au long de son élaboration.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur J. RIVIÈRE

Professeur de Séméiologie médicale
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service
Officier des Palmes Académiques
Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre admiration pour le riche enseignement que vous nous avez donné.

Nous remercions la

Caisse Régionale de Sécurité Sociale d'Aquitaine

et la

National Pituitary Agency

pour l'intérêt et l'aide qu'elles ont bien voulu apporter à la réalisation de l'enquête épidémiologique.

Les dosages de la deuxième partie de ce travail ont été réalisés dans les laboratoires de l'unité 53 de l'I.N.S.E.R.M. grâce à l'obligeance de Monsieur le Professeur BLANQUET.

ABRÉVIATIONS

DIHPPA	:	Diiodohydroxyphenylpyruvic acid.
DIHQ	:	Diiodohydroxybenzoquinone.
DIT	:	Diiodotyrosine.
ITL	:	Index de thyroxine libre.
MIT	:	Monoiodotyrosine.
PBI	:	Protein bound iodine.
T3	:	Triiodothyronine.
T4	:	Thyroxine.
TBG	:	Thyroxine binding globulin.
TBPA	:	Thyroxine binding prealbumin.
TRH	:	Thyrotrophin releasing hormone.
TSH	:	Thyroid stimulating hormone.

INTRODUCTION

Le goitre endémique est une affection dont la prévalence est importante, et ceci dans presque toutes les régions du monde. C'est pourquoi de nombreuses études lui ont été consacrées depuis plus d'un siècle.

Malgré cela, l'étiopathogénie de cette maladie reste inconnue. Certains facteurs ont cependant pu être incriminés alors que d'autres étaient définitivement écartés.

Si les agents étiologiques sont très difficiles à connaître d'une façon certaine, les modifications dans la sécrétion et la cinétique hormonales ont été très étudiées, en particulier pour la TSH et la T4.

Avec la découverte de la triiodothyronine, une autre dimension fut donnée aux hypothèses pathogéniques, faisant une place à un déséquilibre possible dans le métabolisme des deux hormones thyroïdiennes, T3 et T4.

A l'heure actuelle, la théorie émise le plus couramment quant à la physiopathogénie du goitre endémique est la suivante : le développement du goitre serait secondaire à une hypersécrétion de thyréostimuline hypophysaire, celle-ci étant due à une baisse de la concentration sérique en thyroxine. L'état euthyroïdien le plus souvent observé au cours de cette affection serait obtenu par une hypersécrétion de T3, maintenant une action hormonale suffisante. Cette théorie n'explique pas tout mais elle a le mérite de donner un cadre aux principales anomalies biologiques généralement observées : TSH haute, T4 basse et T3 élevée.

Dans la première partie de ce travail, nous avons tout d'abord procédé à une revue des données récentes concernant le dosage, le métabolisme et la physiopathologie de la triiodothyronine. Puis nous avons rapporté les résultats publiés au cours des enquêtes sur le goitre endémique, quand ces enquêtes comportaient un dosage de la triiodothyronine.

Dans la deuxième partie, nous exposons les résultats que nous avons obtenus au cours de l'enquête pratiquée dans la région d'Oloron-Ste-Marie. La triiodothyronine est l'objet principal de cette étude, mais nous avons également examiné les corrélations éventuelles entre cette hormone et d'autres paramètres hormonaux thyroïdiens, dosés par ailleurs.

PREMIÈRE PARTIE

I. — Triiodothyronine

HISTORIQUE

Depuis la découverte de la triiodothyronine en 1952, par GROSS et PITT-RIVERS (27) dans le plasma et par ROCHE dans la thyroglobuline (76), les recherches se sont portées dans différentes directions. Il est remarquable que très tôt, le rôle de la T3 soit étudié dans ses rapports avec la carence iodée expérimentale (72) et le goitre endémique (14).

Jusqu'en 1970, année où BROWN (6) obtient des anticorps anti-T3, les méthodes de dosage de la T3 font appel à des techniques chromatographiques qui vont certes en s'améliorant, mais dont les résultats sont peu reproductibles d'un laboratoire à l'autre (68 - 56 - 31).

C'est pendant cette période que l'on étudie le métabolisme de la T3 par l'emploi *in vivo* d'hormones marquées, et que l'on peut le comparer à celui de la T4 chez l'homme normal (53) et au cours du goitre endémique (3).

On s'intéresse également au transport de la T3 *in vivo* et à ses liaisons avec les protéines porteuses sériques (96), aux rôles respectifs de TSH et de la carence iodée sur les modifications de sécrétion hormonale thyroïdienne et en particulier sur le rapport T3/T4 intra et extrathyroïdien (88 - 25).

On pressent alors de plus en plus l'importance que doit jouer T3 dans la physiologie hormonale thyroïdienne. Mais les méthodes de dosage ne permettent pas une définition suffisamment précise de cette activité de T3.

En 1970, BROWN montre qu'il est possible d'obtenir des anticorps spécifiques anti-T3 et propose une technique de dosage radioimmunologique de la T3, en utilisant ces anticorps.

La même année, GHARIB (20) propose également une nouvelle méthode radioimmunologique. Actuellement, ces méthodes radioimmunologiques sont suffisamment fidèles, reproductibles, sensibles et pratiques pour pouvoir être utilisées en examens de routine.

Ceci explique la masse considérable de données nouvelles publiées durant ces quatre dernières années, tant au niveau physiopathologique qu'au niveau clinique et épidémiologique.

Au niveau physiopathologique, ce sont les travaux de BRAVERMAN en 1970 (5), sur la conversion de T4 en T3 chez 13 sujets athyroïdiens et de STERLING sur des su-

jets normaux (84). Ces travaux sont repris en 1971 par PITTMAN (70) et RABINOWITZ (73).

HOLLANDER en 1971 étudie les variations du taux de la T3 chez des sujets normaux et hyperthyroïdiens placés sous différentes conditions d'alimentation iodée, carence en particulier. En 1972, GREER (22) étudie chez le rat les rôles respectifs de la carence iodée et de TSH dans la régulation de la sécrétion de T3 et de T4.

Au niveau clinique, les principaux cadres nosologiques de pathologie thyroïdienne sont revus sous l'angle de la triiodothyronine. Actuellement, nous savons ainsi que l'hyperthyroïdie s'accompagne constamment d'une T3 élevée, dont le dosage devient autant sinon plus important que celui de la T4 sérique. STERLING en 1970 accorde à la triiodothyronine un rôle primordial dans le maintien de l'euthyroïdie après traitement de l'hyperthyroïdie (85).

C'est également au cours de ces trois dernières années que HOLLANDER (31 - 32) peut décrire 40 cas de thyrotoxicose avec T4 normale ou basse et T3 élevée, syndrome nouveau sur le plan biologique, décrit par plusieurs autres auteurs (43 - 38 - 86) et d'un intérêt clinique et théorique évident.

Les études expérimentales portant sur des rats en carence iodée avaient montré des modifications dans la sécrétion hormonale, celle-ci se faisant davantage au profit de T3. Il était donc normal que l'on s'intéresse de près aux taux de T3 sérique en zone d'endémie et ces dernières années ont été très fertiles en publications.

Cependant, les études épidémiologiques utilisant un dosage radioimmunologique de la T3 sont encore peu nombreuses (40 - 66 - 67). Nous passerons plus loin en revue les divers résultats publiés à la suite de ces enquêtes.

MÉTHODES DE DOSAGE

Les techniques de dosage de la triiodothyronine sérique ont évolué en deux étapes :

— La première comprend les techniques proposées avant 1970. Toutes ces techniques nécessitent une étape chromatographique, source d'erreur importante.

— La deuxième étape est celle des techniques radioimmunologiques, rendues possibles par la découverte d'anticorps liant spécifiquement la T3.

Les difficultés rencontrées au cours de dosages utilisant le premier type de techniques sont essentiellement dues à la très faible concentration sérique de la triiodothyronine (qui est de l'ordre du ng/ml).

Ces difficultés peuvent être en partie surmontées par les techniques radioimmunologiques qui sont d'une sensibilité beaucoup plus grande.

Nous rappellerons succintement les différentes techniques chromatographiques avant d'exposer le principe des techniques radioimmunologiques et les résultats obtenus avec celles-ci.

1. TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES

● Principe de ces méthodes.

Toutes nécessitent trois étapes fondamentales :

— Extraction des iodothyronines du plasma. Cette extraction peut se faire à l'aide de colonnes échangeuses d'ions.

— Séparation des iodothyronines : la séparation de T3 et de T4 se fait par chromatographie sur papier ou en phase gazeuse.

— Dosage de T3 : les premières techniques se faisaient par iodométrie. Les méthodes plus récentes utilisent une méthode déjà appliquée au dosage de la T4 : on utilise la compétition existant entre la protéine porteuse de l'hormone et une substance telle qu'un gel de Dextran ou mieux,

une résine. Les résultats sont calculés par rapport à une courbe construite avec des solutions témoins.

- Causes d'erreurs.

Elles sont nombreuses et les erreurs peuvent se produire au cours de chacune des étapes précédentes par :

— Insuffisance de la récupération des iodothyronines dans l'éluat.

— Séparation incomplète de T4 et T3, ce qui conduit à une surestimation de T3 (17).

— Déiodination de T4 en T3 pendant le dosage (17).

— Il faut enfin remarquer que ces méthodes nécessitent une quantité importante de sérum (1 à 5 ml).

- Résultats.

NAUMAN en 1967 (26) trouve une concentration sérique en T3 de :

330 $\pm$ 70 ng/100 ml chez l'homme normal.

STERLING en 1969 (83) donne un chiffre de :

220 $\pm$ 27 ng/100 ml. Ce résultat est obtenu en améliorant la séparation chromatographique des iodothyronines.

LARSEN en 1971 (43) prouve qu'il existe une importante déiodination de T4 en T3 durant le dosage. Il admet que 0,47 % de la T3 dosée provient de T4, principalement au cours de la chromatographie sur papier. Cet auteur améliore la méthode de STERLING par une meilleure séparation chromatographique T4 - T3 et par dilution de la protéine lieuse servant au dosage par déplacement.

Il tient compte en outre, dans le calcul final du taux de T3, du pourcentage de déiodination de T4 en T3.

C'est pourquoi ses résultats : 180 $\pm$ 40 ng/100 ml, sont beaucoup plus proches de ceux obtenus par les méthodes plus récentes.

Il reste que ces techniques :

— ne pouvaient être utilisées en routine, étant longues et compliquées ;

— conduisaient à des taux surestimés de T3.

2. TECHNIQUES RADIOIMMUNOLOGIQUES

BROWN en 1970 injecte au lapin de la triiodothyronine couplée à du succinyl poly-L-lysine à l'aide de carbodiimide. Il obtient une immunisation des lapins, lui procurant des anticorps anti-T3 (5).

A la suite de ces travaux, d'autres molécules furent employées pour rendre la triiodothyronine antigénique, sérum-albumine bovine et humaine en particulier (20-21). La thyroglobuline elle-même permet l'obtention d'anticorps anti-T3 (8 - 9).

Nous donnerons le principe général de toutes les méthodes radioimmunologiques développées grâce à l'obtention d'anticorps spécifiques ; nous discuterons ensuite les problèmes posés par ces méthodes, ainsi que les avantages qu'elles ont apportés, avant d'exposer les résultats publiés par les principaux auteurs.

● Principe général.

Les techniques de dosages radioimmunologiques sont basées sur la compétition entre l'antigène marqué et l'antigène froid pour l'anticorps spécifique :

$$Ag^{*} + Ac \rightleftarrows Ag^{*}Ac + Ag^{\circ}Ac$$
$$+$$
$$Ag^{\circ}$$

La quantité d'anticorps et d'antigène marqué étant constante, toute augmentation de la quantité d'antigène froid entraîne une réduction de la quantité d'antigène marqué qui se fixe aux anticorps.

Une courbe standard est établie parallèlement aux échantillons à doser. Elle montre la décroissance du pourcentage de l'hormone marquée qui se fixe à l'anticorps en présence de quantités croissantes d'hormone froide.

La quantité d'antigène marqué lié à l'anticorps dans l'échantillon à doser, quantité déterminée par comptage, est alors portée sur la courbe standard pour connaître la concentration correspondante en cette hormone.

En pratique, ces dosages comprennent trois étapes :

— Mise en contact de l'anticorps avec l'antigène (radioactif et non radioactif) ; incubation de durée et en milieu convenables.

— Séparation de l'antigène lié à l'anticorps et de l'antigène non lié. Cette séparation peut se faire à l'aide de sérum de chèvre antiglobuline de lapin, ou bien à l'aide de substances inertes parmi lesquelles le charbon-dextran est le plus employé.

— Comptage de l'Ag* non lié ou de l'Ag * lié (suivant les méthodes) exprimé en nombre de coups par minute. Ce chiffre est rapporté à la radioactivité totale, qui correspond à la quantité d'antigène marqué introduit dans chaque tube au début du dosage. Ce rapport est alors reporté sur la courbe standard où l'on peut lire la concentration correspondante.

● Problèmes particuliers au dosage de la T3.

Le premier problème est celui de la spécificité de l'anticorps anti-T3.

GHARIB (21) teste 30 composés dérivés de T4 et de T3 vis-à-vis de l'anticorps anti-T3. La plupart ont une activité relative par rapport à celle de T3 vis-à-vis de l'anticorps de l'ordre de 1/1000. Avec la L-thyroxine, cette activité relative varie de 1/55 à 1/300 selon le degré de pureté des lots.

Pour MITSUMA (54), la réaction croisée de l'anticorps avec de la L-thyroxine purifiée par chromatographie est inférieure à 1/5000.

Un second problème est celui posé par la présence de TBG dans le sérum testé et par sa compétition avec l'anticorps pour la liaison avec T3* et T3°.

Il semble également y avoir interférence entre l'anticorps et la TBG pendant la phase de séparation de l'hormone libre et de l'hormone liée à l'anticorps.

Cette cause d'erreur peut être évitée par l'emploi d'agents bloquant la liaison T3-TBG tels que :
— merthiolate,
— tétrachlorothyronine,
— diphénylhydantoïne ou salicylate de sodium.

Il est également utile d'inclure dans le dosage des « blancs » (tubes sans anticorps) qui permettent de calculer le pourcentage de liaison non spécifique.

Il a été noté que les protéines sériques avaient une action sur l'équilibre antigène-anticorps. On ajoute donc couramment aux tubes de la courbe standard du sérum humain sans T3 afin que la concentration en T3 dans les échantillons dosés ne soit pas faussée.

● Avantages des méthodes radioimmunologiques.

— La quantité de sérum nécessaire au dosage est beaucoup moins importante que pour les techniques antérieures (de l'ordre de 0,1 à 0,3 ml).

— Les dosages se font sur plasma total ; il n'y a pas d'extraction préalable des iodothyronines.

— Ces méthodes sont assurément plus sensibles que les précédentes (sensibilité de l'ordre de 50 ng/100 ml) (9 - 20).

— Enfin, un dernier avantage est d'ordre pratique. Ces techniques radioimmunologiques ont donné lieu à la commercialisation de trousses permettant d'effectuer plusieurs dizaines de dosages à la fois. Ces méthodes sont donc applicables aux examens de routine et permettent ainsi des investigations sur un grand nombre de sujets.

● Résultats.

Nous donnons dans le tableau I les résultats rapportés par les divers auteurs en ce qui concerne le dosage de la triiodothyronine sérique par méthodes radioimmunologiques. La valeur actuellement adoptée avec ces méthodes de dosage est de 100 à 150 ng/100 ml. La première partie du tableau, exposant les chiffres trouvés par les autres méthodes, permet une comparaison des principaux types de dosage.

(A)

		Normale	Hyper-thyroïdie	Hypo-thyroïdie
NAUMAN (56)	1967	330 ± 70	710 ± 100	100 ± 30
STERLING (83)	1969	220 ± 27	752 ± 282	98 ± 48
LARSEN (43)	1971	180 ± 40	670 ± 330	66 ± 39

(B)

GHARIB (21)	1971	218 ± 55	760 ± 289	103 ± 43
MITSUMA (55)	1971	138 ± 23	494 ± 265	62 ± 9
LARSEN (44)	1972	110 ± 25	546 ± 442	39 ± 21
LIEBLICH (47)	1972	145 ± 25	429 ± 146	99 ± 24
SURKS (87)	1972	146 ± 24	665 ± 289	44 ± 26

TABLEAU I : Dosage de la triidoothyronine sérique. Résultats obtenus par les méthodes chromatographiques *(A)* et par les méthodes radioimmunologiques *(B)*. La triiodothyroninémie est exprimée en ng/100 ml.

Métabolisme de la triiodothyronine.

Le mécanisme exact de synthèse des iodothyronines est encore inconnu. Cependant, il semble bien que les réactions conduisant à la formation de T4 et à celle de T3 ne diffèrent que par la nature des iodotyrosines en cause.

Par contre, le marquage à l'aide d'isotopes radioactifs (^{131}I et ^{125}I) des hormones thyroïdiennes a permis de mettre en évidence depuis 20 ans des différences fondamentales quant à la cinétique des deux hormones T3 et T4 (89).

Il persiste malgré tout plusieurs inconnues en ce domaine : quantité exacte de sécrétion journalière, mode d'action précis de la T3, mécanisme de dégradation.

1. SYNTHÈSE DE LA TRIIODOTHYRONINE

● Synthèse intrathyroïdienne.

Si les principales étapes de cette synthèse sont connues depuis longtemps, les mécanismes précis sont d'acquisition beaucoup plus récente :

— Pénétration et concentration de l'iodure.

L'iodure entre dans la cellule thyroïdienne par un mécanisme de transport actif au niveau de la partie basale de la cellule.

Il semble bien que ce soit le même mécanisme, nécessitant oxygène et ATP, qui permette à l'iodure de traverser la membrane apicale pour gagner la lumière folliculaire.

— Biosynthèse protéique.

La théorie qui semble admise actuellement est que la protéine, assemblée sur les polysomes, est transportée à travers la cellule pour être expulsée dans la lumière.

On pense que la protéine, au moment où elle atteint la lumière folliculaire, est alors une molécule de thyroglobuline complète mais non iodée (22).

— Oxydation et organification de l'iodure.

C'est au niveau de l'interface membrane cellulaire apicale et lumière folliculaire que se produit l'oxydation suivie de l'incorporation rapide de l'iodure activé sur les radicaux tyrosyl de la thyroglobuline. Cette double réaction semble être catalysée par une seule enzyme, une peroxydase.

A la fin de cette réaction, sont formés de la 3 monoiodotyrosine (MIT) et de la 3-5 diiodotyrosine (DIT).

— Formation de la triiodothyronine.

Les iodothyronines sont formées beaucoup plus lentement, par couplage des iodotyrosines DIT et MIT.

On a observé que T3 et T4 sont synthétisées à la même vitesse. Il est donc probable que T3 est formée par le couplage de DIT + MIT alors que T4 dérive du couplage de deux molécules de DIT. Cette réaction serait également catalysée par une peroxydase. A la suite de cette réaction, il y aurait augmentation du nombre et/ou de l'énergie des liaisons covalentes et non covalentes entre les segments adjacents des chaînes protéiques, rendant la thyroglobuline plus compacte et plus stable (22).

On pense actuellement que, les réactions de couplage des iodotyrosines nécessitant la présence d'agents oxydants, DIT donnerait naissance à du DIHPPA ou du DIHQ par désamination oxydative.

Ainsi, le couplage se ferait entre DIT et DIHPPA pour la T4 et MIT et DIHPPA pour la T3.

Il reste à prouver cette hypothèse, en particulier par la découverte de la transaminase intrathyroïdienne catalysant la formation du DIHPPA.

Il est évident que, quelque soit le mécanisme réel de synthèse, il doit exister un rapport entre la quantité de T3 synthétisée et sécrétée et les quantités relatives de MIT et DIT. Cette relation existe. Nous discuterons ses caractères et les facteurs qui la modifient dans un chapitre ultérieur.

— Sécrétion de la triiodothyronine.

La thyroglobuline contenant iodotyrosines et iodothyronines est pseudophagocytée et subit une protéolyse intraglandulaire libérant MIT, DIT, T3 et T4.

T3 et T4 sont alors libérées, alors que MIT et DIT sont désiodés sur place.

Le rapport T3/T4 sécrétées est un autre point important car il semble bien que, selon les conditions expérimentales et cliniques, ce rapport puisse être différent de celui existant dans la thyroglobuline.

● Origine extrathyroïdienne de la triiodothyronine.

L'idée d'une conversion périphérique de la thyroxine en triiodothyronine est émise par les auteurs qui ont découvert cette hormone (27). D'autres, en 1952 et 1955, pensent également qu'il existe une désiodation périphérique de T4 conduisant à de la triiodothyronine (50 - 93 - 71).

Cette idée est ensuite abandonnée après les travaux de LASSITER et coll. en 1953, qui nient cette conversion périphérique et pensent que la T3 n'est pas l'hormone active comme cela avait été avancé.

Un nouvel intérêt est porté à cette question en 1970 avec les travaux de BRAVERMAN, suivis de ceux de STERLING, PITTMAN, INGBAR.

BRAVERMAN (5) étudiant des sujets athyroïdiens recevant de la thyroxine *per os* à dose substitutive, trouve

chez ces sujets des taux de T3 variant entre 240 et 630 ng/100 ml — méthode de STERLING (83). Ces chiffres sont très largement supérieurs à la désiodation *in vitro* de T4 en T3 qui est inhérente à cette méthode.

STERLING en 1970 (84) et PITTMAN en 1971 (70) mettent en évidence cette conversion de T4 en T3 *in vivo* en utilisant de la thyroxine marquée par 3H et 14C : ils trouvent que 1/3 de la T4 métabolisée quotidiennement l'est par désiodation en T3.

Ceci a d'ailleurs conduit à reconsidérer le pourcentage T3/T4 intrathyroïdien si l'on admet que dans les conditions normales ces deux hormones sont sécrétées dans un rapport constant. Il ne serait plus de 1/3 à 1/5 mais de 1/8 à 1/10 (pour LARSEN (45) 11 µg/jour de T3 et 80 µg/jour de T4).

Actuellement, si la controverse reste ouverte, de nombreux auteurs admettent cette conversion périphérique qui pose le problème d'une action métabolique de T4 s'exerçant par désiodation en T3. T4 serait la forme de réserve et T3 la forme active de l'hormone thyroïdienne. Avant d'accepter cette proposition, il reste à connaître les mécanismes d'action de T4 et de T3 et les sites de conversion de T4 en T3.

A ce sujet, RABINOWITZ (73) a récemment démontré la conversion de T4 marquée par 14C et 131 I en T3 au cours d'une expérience de perfusion de cœur isolé, chez le rat. On connaît également d'autres organes contenant une activité iodothyronine désiodinase et dans lesquels on a pu observer la monodésiodination de T4. Ce sont le rein, le foie, et les fibroblastes humains en culture.

2. TRANSPORT DE LA TRIIODOTHYRONINE

La majeure partie de la triiodothyronine, comme d'ailleurs de la thyroxine, circule dans le plasma sous forme liée, c'est-à-dire qu'elle est fixée à des protéines vectrices.

Il est généralement admis que T3 est principalement liée à la Thyroxine Binding Globulin (TBG). Cette liaison est 2 à 6 fois moins importante que celle de TBG avec T4 (46 - 74).

Il existe également une certaine capacité de liaison de l'albumine pour T3, moins importante que celle de T4 pour cette même protéine. L'affinité de la TBPA (Thyroxine Binding Pré-Albumin) pour la T3 semble être équivalente à celle de l'albumine (10 - 42).

A côté de cette fraction fixée sur les protéines porteuses, il existe une petite quantité de T3 libre, qui est la forme active de l'hormone.

Par les techniques de dialyse et d'ultrafiltration (42), cette fraction libre a pu être déterminée. Elle varie suivant les auteurs de 0,26 % à 0,46 % (13 - 36 - 42 - 56 - 59 - 81).

Pour une concentration moyenne de T3 égale à 120 ng/100 ml, cette fraction correspond à un taux de T3 libre de 430 pg/100 ml, c'est-à-dire le 1/5 du taux de T4 libre. Comme il est généralement admis que T3 a une activité à peu près quatre fois supérieure à celle de T4, on voit que les taux de T3 et de T4 libres contribuent également à l'activité hormonale thyroïdienne.

3. CINÉTIQUE DE LA TRIIODOTHYRONINE

Le marquage de la triiodothyronine et de la thyroxine à l'aide d'isotopes radioactifs a permis de mettre en évidence des différences très importantes dans l'utilisation périphérique de ces deux hormones.

Ces données rendaient compte du rôle réel joué par la T3, rôle jusque-là méconnu en raison de sa concentration sérique très faible, environ 60 fois inférieure à celle de la thyroxine.

En effet, la quantité d'hormone réellement sécrétée, dégradée et donc utilisée ne peut être connue qu'à l'aide d'études cinétiques. Les principaux paramètres utilisés sont :

— la demi-vie biologique ;
— le volume de distribution ;
— le pool extrathyroïdien ;
— le pourcentage de dégradation journalière ;
— le taux absolu de dégradation journalière (ou turn-over).

Nous donnons ici les chiffres rapportés par différents auteurs, obtenus chez des sujets euthyroïdiens.

Les premiers résultats trouvés étaient de : 1,2 j pour la demi-vie (83), 30 l pour le volume de distribution, 100 µg pour le pool extrathyroïdien. Le pourcentage de dégradation journalière était de 50 %, conduisant donc à un turn-over de 50 µg/j (56).

Pour la thyroxine, ces chiffres étaient respectivement de : 7 j, 10 l, 1000 µg, 10 % et 100 µg/j.

Ces résultats étaient calculés en tenant compte d'une triiodothyroninémie de 330 ng/100 ml, mesurée par méthode chromatographique (56).

Avec la mise au point des dosages radioimmunologiques, conduisant à des chiffres beaucoup plus faibles de triiodothyroninémie, il devint nécessaire de recalculer ces différents paramètres.

Les résultats publiés récemment sont donc sensiblement différents. Ils confirment néanmoins les résultats antérieurs quant à la différence entre T3 et T4.

LARSEN en 1972 (45) rapporte les chiffres suivants, pour une concentration sérique de T3 égale à 120 ng/100 ml :
demi-vie biologique : 1,2 j ;
volume de distribution : 37,3 l ;
pool extrathyroïdien : 45 µg ;
pourcentage de dégradation journalière : 72 % ;
turn-over : 33 µg/j.

Les chiffres correspondants pour la T4 sont de : 9,4 l, 790 µg, 10 % et 79 µg/j.

HOFFENBERG en 1973 donne des chiffres comparables à ceux de LARSEN pour la T3 : Volume : 40 l, dégradation : 75 %, demi-vie : 1 j (30).

Les chiffres sont différents pour le pool extrathyroïdien (75 µg) et le turn-over (60 µg/j) car ils sont calculés en tenant compte d'une triiodothyroninémie dosée par la méthode de STERLING (83), donc nettement plus élevée.

Nous donnons dans le tableau II (page 18) les valeurs des paramètres cinétiques de la T3 trouvés récemment par différents auteurs chez l'homme normal.

En conclusion, malgré une concentration sérique très inférieure à celle de la T4, la triiodothyronine a un turn-over qui paraît être égal au quart ou à la moitié de celui de la T4. Ceci est obtenu grâce à une demi-vie beaucoup plus courte (1 j contre 7), et un volume de distribution 4 à 5 fois plus important.

En admettant que T3 possède une activité biologique à peu près 4 fois supérieure à celle de T4, il apparaît que cette hormone intervient dans l'effet hormonal périphérique pour 50 à 60 % du total de cet effet.

Si l'on tient compte d'une désiodation périphérique de T4 en T3, ces chiffres doivent être évidemment modifiés à l'avantage de la triiodothyronine.

RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION DE LA TRIIODOTHYRONINE : Rôle de TSH et de la carence iodée.

Deux systèmes de contrôle, qui semblent à l'heure actuelle indépendants l'un de l'autre, se partagent la régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

Le premier est un système intrinsèque : le taux d'iode intrathyroïdien règle le taux de T3 et de T4 sécrétées. Le second est un système de rétro-contrôle classique (feed-back).

			NAUMAN (56)	STERLING (83)	WOEBER (94)	HOLLAN-DER (34)	MIROUZE (53)	LARSEN (45)	HOFFEN-BERG (30)
concentration sérique	T4	µg/100 ml				4,5-10,5		8,42	
	T3	ng/100 ml	330		273 ± 23	100-150		120	
volume de distribution	T4	l	10			10	7,2 ± 1,3	9,4	10
	T3	l	30		43	50	22,8 ± 5,8	37,4	40
pool extra-thyroïdien	T4	µg	1000				344 ± 116	790	650
	T3	µg	100	100			118 ± 41	45	75
dégradation journalière	T4	%	10			10	14,4 ± 1,2	10	12-13
	T3	%	50		52	50	67 ± 14	72	75
turn-over	T4	µ g/j	100				48,8 ± 15	79	80
	T3	µg/j	50	50	60		80 ± 32	33	60
demi-vie biologique	T4	j		< 7			4,8		5-6
	T3	j		1,2			1,1	1	1

TABLEAU II : Cinétique des deux hormone thyroïdiennes. Comparaison des valeurs trouvées par les différents auteurs cités.

Alors que les données concernant le premier système régulateur commencent à être bien connues, le rôle du système hypothalamo-hypophysaire dans la sécrétion de la triiodothyronine est loin d'être élucidé. Nous citerons à ce sujet quelques publications récentes qui, si elles ne résolvent pas le problème, permettent du moins son approche.

1. MÉCANISME INTRINSÈQUE

La connaissance de ce mécanisme est due pour une part à des expérimentations effectuées sur des animaux soumis à un régime carencé en iode et d'autre part à des études cliniques et biologiques portant sur des sujets goitreux.

● En 1961, ERMANS (14) effectue des thyroïdectomies chez 14 patients porteurs de goitres et ayant reçu de l'iode radioactif. Il note une baisse de 25 % de la concentration d'iode intrathyroïdienne par rapport à des sujets témoins et une augmentation du rapport MIT/DIT (1,6 à 2,4), les valeurs des sujets témoins étant de 0,6 à 1,1. Il interprète ces résultats par le fait que la carence iodée (à laquelle le goitre est assimilé) conduit à des anomalies de synthèse et de sécrétion hormonales. Ces anomalies sont dues à la diminution de l'incorporation de l'iode dans les composés les plus iodés.

● A la même époque, divers auteurs, HENINGER (29), QUERIDO (72), DE GROOT (11), soumettent des rats à une alimentation carencée en iode. Ils observent une augmentation du poids de la glande. Après thyroïdectomie et digestion enzymatique de la thyroïde, l'étude des composés organo-iodés montre une augmentation des rapports MIT/DIT et T3/T4. Ils notent également une augmentation du rapport T3/T4 des hormones circulantes. Ces modifications sont considérées comme un mécanisme d'économie de la glande thyroïde vis-à-vis du défaut en iode alimentaire.

● En 1969, KARMARKAR (39) étudie les composés intrathyroïdiens chez des chèvres vivant en zone d'endémie goitreuse. Lui aussi note une augmentation du rapport MIT/DIT. De plus, il observe au niveau de la thyroglobuline une quantité de protéine 27S supérieure à la quantité de protéine 19S qui correspond à la thyroglobuline normale. La thyroglobuline 27S est plus riche en iode que la thyroglobuline normale. Pour cet auteur, le mécanisme d'adaptation à la carence iodée se situerait à ce niveau : la synthèse privilégiée de thyroglobuline 27S aurait pour but d'augmenter la provision iodée thyroïdienne, alors que l'augmentation du rapport MIT/DIT, conduisant par couplage des iodotyrosines à produire davantage de T3, économiserait les atomes d'iode.

● Ces différentes études ont affermi la notion que la carence iodée conduit à une augmentation des composés intrathyroïdiens pauvres en iode (MIT, T3) aux dépens des composés riches en iode (DIT, T4). Cependant, il n'était pas évident que la sécrétion des iodothyronines variait parallèlement à la synthèse thyroïdienne. La sécrétion de T3 et de T4 ne peut en effet être jugée sur le rapport T3/T4 des hormones circulantes, car la triiodothyronine diffère notablement de la thyroxine quant à sa demi-vie, à son volume de distribution et à son pourcentage de dégradation journalière. De plus, il est très difficile de mesurer avec suffisamment de précision les différences de concentration des deux hormones entre le sang veineux et le sang artériel thyroïdien.

● GREER en 1972 (22) emploie une technique originale permettant de mesurer directement les sécrétions de T3 et de T4 : des rats sont soumis à une alimentation carencée en iode pendant une période variant de 1 à 11 mois. Ces rats sont alors exsanguinés 24 heures après avoir reçu une dose d'iode radioactif destinée à marquer la thyroïde. La région cervicale et la tête sont ensuite per-

fusées avec du sang non radioactif contenant la quantité de TSH estimée normale. L'effluent thyroïdien correspond vraiment aux hormones sécrétées par la thyroïde, car il n'y a pas de recirculation du matériel radioactif. De plus, cette technique permet d'éviter les erreurs liées à l'interprétation des très petites différences artère-veine thyroïdiennes, nécessaire dans les méthodes antérieures.

Cette méthode met en évidence une augmentation très nette de la concentration de T3 par rapport à celle de T4. Il existe en outre une diminution très importante des iodures radioactifs circulants. Ces résultats sont trouvés après 11 mois de carence iodée.

● HOLLANDER et coll. (33) ont récemment étudié chez l'homme euthyroïdien la réponse hormonale à une alimentation pauvre en iode. La triiodothyronine et la TSH sont mesurées par méthode radioimmunologique, la T4 par méthode de compétition protéines porteuses-résine et chromatographie gazeuse et liquide.

Chez 12 sujets normaux soumis à une alimentation apportant moins de 50 µg d'iode par jour, les résultats sont les suivants :

T3 est élevée : 239 ± 17 ng/100 ml
valeur avant régime : 125 ± 16 ng/100 ml

T4 est faible : 5 ± 0,9 µg/100 ml
valeur avant régime : 8,1 ± 0,5 µg/100 ml

T3/T4 est élevé : 0,062 ± 0,002
valeur avant régime : 0,015 ± 0,002

— Après deux mois d'administration d'iode en quantité suffisante, T3 et T3/T4 redeviennent normaux (respectivement 165 ± 16 ng/100 ml et 0,036), TSH reste constamment dans les limites de la normale.

— Avec une alimentation apportant 200 mg d'iode par jour, chez les mêmes sujets, T3 et T4 diminuent.

— Avec 5 mg par jour, T4 diminue et redevient normale en 9 jours, T3 augmente et reste élevée, TSH est toujours normale.

HOLLANDER conclut qu'une augmentation de la T3 sérique semble être un mécanisme d'adaptation important en vue de maintenir l'euthyroïdie face à un apport iodé inadéquat. Les variations de T3 et T4 semblent être dépendantes des doses et l'adaptation aux effets de l'iode ne dépend probablement pas de TSH et doit se faire par un mécanisme thyroïdien intrinsèque.

Ce mécanisme intrathyroïdien ne peut plus actuellement être nié et il est sans doute au moins aussi important que le deuxième système envisagé maintenant :

2. RÉTRO-CONTROLE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

Face à la place prise par le pool iodé intrathyroïdien dans la réponse sécrétoire thyroïdienne, quel est le rôle joué par la TSH et quel est le mécanisme exact de l'action de T3 et T4 sur la sécrétion hypothalamo-hypophysaire ?

Si la réponse à la deuxième question reste encore du domaine de la recherche, il semble que deux notions principales puissent répondre à la première interrogation.

En premier lieu, TSH semble avoir un rôle permissif mais non suffisant sur l'augmentation du rapport T3/T4, un certain degré de carence iodée étant nécessaire pour ce résultat.

En deuxième lieu, la triiodothyronine semble être plus sensible que la thyroxine à l'augmentation du taux de TSH et/ou à la carence iodée.

Les travaux de GREER et ROCKIE (25) montrent que la synthèse d'une thyroglobuline à rapport T3/T4 élevé ne peut être obtenue à l'aide de hautes doses de TSH chez des rats ayant une grande quantité d'iode intrathyroïdien.

Par contre, des doses beaucoup plus faibles de TSH conduisent à ce résultat chez des rats en carence iodée même si la synthèse de T3 est abolie chez des rats témoins ne recevant pas de TSH.

Ces auteurs confirment également les résultats de STUDER qui, en 1965, montrait que la synthèse de T3 est abaissée beaucoup plus complètement que celle de T4 par hypophysectomie. Ils remarquent en outre que de petites doses de TSH augmentent plus rapidement le pourcentage de fixation iodée que le poids de la glande thyroïdienne.

LIEBLICH (47) et LARSEN (45) observent une élévation du taux sérique de T3 après administration de TSH. LARSEN trouve les résultats suivants après administration de 10 unités de TSH :

T3 :	taux basal	102	ng/100 ml	
	8 h après injection	209	—	(+ 105 %)
	24 h —	209	—	(+ 105 %)
T4 :	taux basal	7,2	µg/100 ml	
	8 h après injection	10,3	—	(+ 41 %)
	24 h —	12,6	—	(+ 72 %)

Au cours d'injections ultérieures, les pourcentages d'augmentation de T3 et de T4 demeurent parallèles.

On peut donc penser que TSH conduit à une élévation de sécrétion plus rapide et plus importante pour T3 que pour T4. Cependant GREER (22), étudiant l'effluent thyroïdien par la méthode décrite plus haut, trouve que TSH stimule à peu près également les sécrétions de T3 et de T4.

D'autres publications seraient en faveur des résultats trouvés par LARSEN en montrant, après administration de TSH, une incorporation préférentielle d'iode radioactif dans T3, *in vitro* (79) et *in vivo* chez le lapin (88).

L'autre problème que nous avons évoqué plus haut concerne l'effet inhibiteur de la triiodothyronine sur la

sécrétion de TSH. A l'heure actuelle, les questions en sus elles sont plus nombreuses que les réponses, encore très parcellaires et incomplètes.

L'inhibition centrale s'exerce-t-elle par l'intermédiaire de la T3 ou de la T4 circulantes ou grâce aux deux hormones ?

L'usage clinique du test de WERNER suppose une action directe de T3 dans la suppression de la sécrétion de TSH.

La thyroxine peut donner le même résultat, mais l'on peut se demander si cet effet est direct ou bien s'il s'exerce par l'intermédiaire de la T3. Il est intéressant à ce sujet de noter que certains tissus hypophysaires de l'homme et de la souris sont capables de désioder la T4 pour produire de la T3 (91).

On peut cependant penser que T3 et T4 sont également impliquées dans l'inhibition de TSH après la description par OPPENHEIMER (63) de récepteurs séparés pour chacune des deux hormones au niveau de l'hypophyse antérieure.

Quel est le niveau de l'action régulatrice de l'hormone thyroïdienne pour TSH? Est-il hypophysaire ou hypothalamique? Les résultats sont à ce sujet assez contradictoires :

— BOWERS (4) a montré que la prise de T3 inhibe partiellement ou totalement la réponse en TSH consécutive à l'administration de TRH.

— OPPENHEIMER (63), comme nous l'avons rapporté plus haut, trouve des récepteurs pour T3 et pour T4 dans l'hypophyse antérieure.

— NICOLOFF et SINGER (57) pensent que la T3 peut stimuler chez l'homme la sécrétion de TRH.

Nous pensons donc qu'il est encore trop tôt pour proposer une théorie explicative un peu précise.

Dans l'état actuel de nos connaissances, la sécrétion préférentielle de T3 semble donc dépendre de l'apport iodé par l'intermédiaire du pool iodé intrathyroïdien. Les

résultats contradictoires concernant le niveau sérique de TSH chez les patients goitreux ou simplement soumis à une carence iodée ne permettent pas encore de définir la place exacte de TSH et de TRH dans la sécrétion de T3.

TRIIODOTHYRONINE ET CIRCONSTANCES PATHOLOGIQUES

Nous rappellerons dans ce chapitre les quelques résultats rapportés quant au rôle de la T3 au cours de dysfonctionnements thyroïdiens : hyperthyroïdie, thyrotoxicose à T3 de connaissance récente, hypothyroïdie et maintien de l'euthyroïdie après traitement d'une hyperthyroïdie.

1. TRIIODOTHYRONINE ET HYPERTHYROIDIE

Tous les auteurs ont observé une triiodothyroninémie supérieure à la normale chez les sujets hyperthyroïdiens non traités. Cette élévation de la T3 sérique est actuellement un bon critère biologique de l'hyperthyroïdie, et ceci particulièrement depuis la mise au point des dosages radioimmunologiques.

Les chiffres rapportés par HOLLANDER (34) sont les suivants :

— normale : 96 à 176 ng/100 ml
— hyperthyroïdie : 232 à 1700 ng/100 ml.

MITSUMA (54) trouve des résultats assez semblables :

— normale : 138 $\pm$ 23 ng/100 ml
— hyperthyroïdie : 494 $\pm$ 265 ng/100 ml.

LARSEN (45) chez 39 hyperthyroïdiens trouve un rapport T4/T3 de 53 $\pm$ 3 contre 71 $\pm$ 3 chez 42 sujets normaux.

Ces derniers chiffres concordent avec les précédents et font envisager la possibilité d'une déficience iodée associée ou consécutive à la sécrétion très augmentée des deux hormones thyroïdiennes.

Il existe de plus des modifications importantes dans la cinétique de la T3 au cours de l'hyperthyroïdie :

WOEBER (95) trouve une clearance métabolique cinq fois plus importante chez l'hyperthyroïdien ; MIROUZE (53) rapporte des résultats semblables. NOUEL, en 1973, (58) fait du dosage de la T3 sérique un des meilleurs, sinon le meilleur, discriminant des hyperthyroïdies.

2. THYROTOXICOSE A T3

Cette entité biologique a été rapportée par STERLING en 1970 (86) et par MITSUMA en 1971 (54). Les cas étudiés sont ceux de malades hyperthyroïdiens avec une T3 sérique haute sans élévation de T4 et ayant un rapport T4/T3 très bas (13,7 STERLING). De nombreux autres cas ont été décrits depuis, et il semble s'agir le plus souvent de nodules autonomes.

Il existe d'autre part des hyperthyroïdies à élévation isolée de T3 sans signes cliniques. Dans les quelques mois qui suivent se développe un syndrome hyperthyroïdien classique avec T4 élevée (33 - 54).

On ignore actuellement si le premier syndrome est une maladie propre ou s'il n'est que le début d'une hyperthyroïdie classique.

3. HYPOTHYROIDIE ET T3

Les chiffres de triiodothyroninémie rapportés dans la littérature montrent une zone importante de recouvrement pour les sujets euthyroïdiens et hypothyroïdiens, et ceci également avec les méthodes de dosages radioimmunologiques (9 - 44) : le tiers des hypothyroïdies, caractérisées par une TSH élevée, ont un taux de T3 dans les limites de la normale. On a tenté d'expliquer cette sécrétion préférentielle de T3 de différentes manières. Elle pourrait être

due à une carence iodée intrathyroïdienne, la thyroïde anormale ayant une fixation iodée inférieure à la normale. Il pourrait également s'agir d'une augmentation de la conversion périphérique de T4 en T3. Une troisième hypothèse expliquerait cette T3 relativement haute par l'augmentation du taux de TSH.

Dans la pratique, il semble que, même si le dosage de T3 est une méthode très discriminante pour le diagnostic de l'hyperthyroïdie, la mesure de T4 et de TSH est plus intéressante pour le diagnostic des hypothyroïdies.

4. T3 ET MAINTIEN DE L'EUTHYROIDIE

STERLING en 1970 rapporte que certains sujets devenus euthyroïdiens après traitement de leur hyperthyroïdie par l'iode radioactif ou par les antithyroïdiens de synthèse, avaient un PBI et une T4 très inférieurs à la normale. La T3 chez ces sujets était au contraire anormalement élevée (81 - 85). D'autres observations similaires ont été faites depuis. Pour HOFFENBERG (30), il est possible que ce qui reste de tissu fonctionnel après traitement soit incapable de faire face à la demande sécrétoire et conduise par là à un haut niveau de TSH. Cette TSH élevée entraîne un haut rapport T3/T4 qui maintient le patient euthyroïdien. Par la suite, quelques-uns retournent à un état normal avec T3, T4 et TSH normaux. D'autres développent une hypothyroïdie avec TSH haute, T3 et T4 basses, alors qu'un petit nombre semble continuer à sécréter préférentiellement T3 pendant une durée indéfinie.

II. — Le goitre endémique

Le goitre endémique peut être défini comme une tumeur bénigne, due à l'hypertrophie et à l'hyperplasie du corps thyroïde, atteignant au moins 10 % (chiffre proposé par l'O. M. S.) des habitants d'une région.

Après quelques généralités, nous étudierons les données étiologiques qui ont été incriminées dans la genèse de ce goitre, puis les différentes méthodes qui ont été et qui sont actuellement utilisées pour l'explorer. Dans la dernière partie, à la lumière des données récentes relevées dans la littérature, nous nous efforcerons de définir les rapports de la triiodothyronine avec le goitre endémique.

GÉNÉRALITÉS

● Répartition géographique.

Le goitre endémique est une affection extrêmement répandue. Selon les derniers rapports de l'O. M. S., il existerait actuellement plus de 200 millions de goitreux dans le monde. C'est en outre une maladie universelle, car on l'observe dans toutes les régions du globe.

Les régions les plus étudiées récemment sur le plan de la cinétique hormonale sont :

en Afrique, le Nigéria, le Congo (3 - 12) ;
en Amérique, l'Amérique centrale, l'Amérique du Sud ;
en Asie, les chaînes de l'Himalaya (40), Bornéo (60) ;
en Océanie, la Nouvelle Guinée (1 - 66 - 67) ;

en Europe, les Alpes, la Grèce (2 - 41) ; en France, il semble exister trois zones principales :

— l'Est : de l'Alsace aux Alpes Maritimes,
— le Centre : Auvergne et Massif Central,
— le Sud-Ouest : versant français des Pyrénées.

● Mode de production du goitre.

Au sens strict, le goitre endémique est euthyroïdien. En réalité, la population de goitreux comprend une petite proportion de sujets dysthyroïdiens, dont les signes pathologiques demandent à être confirmés par des tests fonctionnels sensibles. En pratique, les données qui vont suivre ne concernent que les sujets euthyroïdiens.

Classiquement, le goitre endémique représentait la dernière étape de la séquence pathologique suivante :

Impossibilité d'une synthèse hormonale normale, d'où baisse du taux sérique des hormones thyroïdiennes, levant le frein hypothalamo-hypophysaire, d'où hyperproduction de TSH et production d'un goitre par hypertrophie et hyperplasie de la thyroïde.

A l'heure actuelle, ce schéma est contredit par plusieurs faits.

L'hyperproduction de TSH, si elle est souvent retrouvée, ne semble pas être une condition indispensable à la production du goitre (60 - 61 - 92).

Pour PISAREV (69), TSH ne serait nécessaire qu'au développement du goitre et non à son maintien. Pour d'autres (92), TSH n'aurait qu'un rôle permissif vis-à-vis de facteurs intrathyroïdiens ou de goitrigènes alimentaires. Ces derniers facteurs, intrinsèques ou alimentaires, rendraient la thyroïde plus sensible à des doses normales de TSH.

Quoiqu'il en soit, il est certain que le goitre endémique est la manifestation d'une réaction de compensation de la glande thyroïdienne pour maintenir l'homéostasie face à divers facteurs perturbateurs.

FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

Il est très difficile d'individualiser le rôle pris par tel ou tel facteur dans l'endémie goitreuse du fait de leur coexistence fréquente dans les zones d'endémie.

Il est possible de répartir ces facteurs en deux groupes que nous discuterons tour à tour. Le premier groupe se rapporte à l'étude de trois étiologies principales : la carence iodée, les substances goitrigènes alimentaires et la pollution des eaux.

Le deuxième comprend divers autres facteurs alimentaires et des facteurs génétiques d'acquisition plus récente.

1. ROLE DE LA CARENCE IODÉE

Les travaux tentant de définir la place de la carence iodée dans la goitrigenèse endémique ont été menés dans plusieurs directions.

● Étude du taux d'iode dans l'eau, le sol, les aliments, à l'intérieur de zones d'endémie par rapport aux zones saines.

Pour beaucoup d'auteurs, il n'existe pas de relation significative entre le taux d'iode dans l'eau de boisson et le nombre de goitres dans les régions correspondantes (49 - 23). Il était pourtant admis depuis longtemps que l'eau de boisson avait une responsabilité importante dans la goitrigenèse.

Il en est de même pour la teneur en iode du sol. Alors que les premières publications montraient une incidence du goitre inversement proportionnelle au taux d'iode du sol, des travaux plus récents ont contredit ces résultats. On connaît d'ailleurs des régions à sol riche en iode où sévit pourtant le goitre endémique.

L'étude du taux d'iode dans les aliments n'apporte pas d'éléments plus convaincants. Il existe de nombreux exemples de populations goitreuses se nourrissant régulièrement

de poissons. Il en est ainsi près de Boston (23), dans certaines régions maritimes des U. S. A., et au Japon où les habitants se nourrissent en outre d'algues marines.

A l'évidence on ne peut donc tenir pour responsable du goitre endémique la faible teneur en iode de l'eau, des aliments ou du sol.

- Étude de l'excrétion urinaire d'iode.

Les études statistiques concernant l'iodurie de sujets vivant en région d'endémie montrent une excrétion moyenne plus basse que celle mesurée dans les régions non touchées (75). Il n'existe cependant pas de relation significative entre l'iodurie et la présence de goitre.

- Fixation d'iode 131.

Les résultats sont pour ce critère beaucoup plus constants. La fixation d'iode 131 par la thyroïde est plus importante dans les régions d'endémie goitreuse que dans les régions indemnes (74 % contre 37 % pour ROCHE au Venezuela, 24 % contre 7 % pour STANBURY dans les Andes). BECKERS (3) confirme ces résultats au Congo, et trouve une fixation maximale à la 6^{e} heure au lieu de la 24^{e} heure chez le sujet normal. Les divers auteurs interprètent cette avidité en iode de la thyroïde par un état de carence préalable.

- Production expérimentale du goitre.

Il est possible de produire des goitres chez des rats en les soumettant à un régime carencé en iode (29). Le poids de la glande revient à la normale si ces mêmes rats reçoivent un taux quotidien d'iode supérieur à la normale. Il est cependant très difficile d'extrapoler du goitre expérimental au goitre endémique dont le développement est beaucoup plus lent.

En définitive, les arguments en faveur du rôle de la carence iodée dans le développement du goitre endémique sont les suivants :

— endémie fréquente dans les régions pauvres en iode ;
— endémie rare dans les régions où le taux d'iode est normal ;
— dans les régions d'endémie, il persiste un nombre important de goitres après suppression des éventuelles substances goitrigènes ;
— efficacité prouvée de la prophylaxie iodée ;
— fixation d'iode 131 augmentée et iodurie abaissée dans les zones d'endémie.

Ces arguments sont cependant incapables de prouver une relation de cause à effet entre carence iodée et goitre, à l'exclusion de tout autre facteur. L'efficacité de la prophylaxie iodée, en particulier, peut témoigner du rôle prépondérant de la carence en iode dans l'endémie. Mais elle pourrait tout aussi bien traduire le maintien à l'état normal ou la reprise d'une fonction thyroïdienne que dérègleraient d'autres facteurs de l'endémie.

2. LES FACTEURS GOITRIGÈNES ALIMENTAIRES

Les substances goitrigènes de l'alimentation sont expérimentalement bien connues. Il s'agit principalement des thiocyanates et des nitrites ainsi que des dérivés de la thiourée. Ces substances agissent par compétition avec le mécanisme de concentration des iodures ou par inhibition de la fixation de l'iode sur les molécules de tyrosine.

Les aliments contenant ces corps sont principalement les crucifères (chou, chou-fleur, radis, navet ...), les betteraves, le soja et les cacahuètes. Expérimentalement, ces substances produisent d'une manière indéniable des goitres, surtout si le régime est légèrement carencé en iode.

Cependant, ce goitre expérimental ne peut être comparé au goitre endémique. En effet, il semble peu probable que les substances antithyroïdiennes aient dans les végétaux des concentrations suffisantes pour avoir effectivement un rôle goitrigène.

En outre, dans les diverses enquêtes, le goitre endémique est très difficilement relié à un régime alimentaire particulier.

Les substances antithyroïdiennes alimentaires ne jouent donc vraisemblablement quelque rôle que chez certains individus plus sensibles à l'action de ces aliments en vertu de dispositions particulières, qui sont d'ailleurs peut-être héréditaires.

3. LA POLLUTION DES EAUX

Ce chapitre ne présente plus à l'heure actuelle qu'un intérêt historique.

L'hypothèse d'une participation d'un certain degré de pollution des eaux à la production du goitre dans les régions d'endémie avait été élaborée par McCARRISSON (49) à la suite d'observations faites dans des villages du sud de l'Himalaya. Huit villages situés les uns au-dessus des autres utilisaient la même source, dont l'eau, en traversant les villages successifs était progressivement polluée par les excréments humains et animaux. Les goitreux étaient nombreux dans ces villages et leur taux progressait parallèlement au degré de pollution de l'eau. Par contre, un neuvième village possédait sa propre source non polluée et ce village était exempt de goitreux.

Cette très belle observation est malheureusement demeurée unique et cette théorie d'une goitrigenèse par pollution de l'eau est actuellement délaissée.

4. AUTRES FACTEURS

● Alimentaires : certaines particularités diététiques ont été rapportées à la goitrigenèse comme facteurs indirects, c'est-à-dire majorant l'action du ou des facteurs principaux.

On a incriminé une eau riche en calcium, à condition qu'elle soit pauvre en iode. L'excès de corps gras dans

dans l'alimentation ainsi que d'autres déséquilibres nutritionnels pourraient également être facteurs de goitre. La part de ces désordres nutritionnels dans la goitrigenèse est certainement minime.

● Non alimentaires : ce sont principalement les facteurs génétiques qui ont été étudiés pour différentes raisons.

La question se posait de savoir pourquoi, dans une région d'endémie, certains sujets ne sont pas touchés bien que vivant dans les mêmes conditions que les sujets goitreux. On remarque également une prédominance de goitreux dans certaines familles et une plus grande fréquence du goitre dans la descendance de parents goitreux. L'intérêt porté à ces facteurs héréditaires est également dû à la découverte par STANBURY en 1950 des troubles de l'hormonogenèse dans le goitre sporadique, troubles qui pourraient être discutés au sujet du goitre endémique.

GREIG en 1965 (26) et MALAMOS en 1966 (51), étudiant l'incidence goitreuse chez des jumeaux homo et dizygotes, trouvent que le degré de concordance pour le caractère goitre est plus élevé chez les homozygotes.

L'hypothèse actuelle est que ces facteurs pourraient agir :

— soit en sensibilisant certains sujets à l'action des goitrigènes alimentaires ou à celle de la carence iodée ;

— soit au contraire en les protégeant de certaines conditions d'environnement susceptibles d'engendrer un goitre.

Nous conclurons cette étude des facteurs étiologiques du goitre endémique en disant que la carence iodée ne peut actuellement être tenue pour cause première de l'endémie d'une façon certaine, que les goitrigènes alimentaires ont un rôle certain expérimentalement, mais sans doute très minime en clinique. Quant aux facteurs héréditaires, leur action reste encore à déterminer.

EXPLORATION THYROIDIENNE DANS LE GOITRE ENDÉMIQUE

1. MÉTHODES ANCIENNES

Ces méthodes, dont certaines sont d'ailleurs encore employées, font essentiellement appel à trois ordres de tests :

- Tests d'utilisation périphérique. Ce sont :

— le métabolisme basal, dont on connaît les nombreuses causes d'erreurs et qui est difficile à pratiquer en épidémiologie ;

— le réflexogramme achiléen, qui a montré des résultats à la limite supérieure de la normale dans le goitre endémique ;

— le dosage du cholestérol sanguin, qui est un examen d'appoint.

- Tests de sécrétion hormonale :

— le PBI (Protein-Bound Iodine) correspondant à l'iode organique plasmatique, rend compte pour 80 % de sa valeur de l'iode spécifiquement hormonal. A cet examen s'ajoute souvent :

— le T3-Test : dérivé du test de HAMOLSKY, il mesure le degré de saturation en hormones des protéines porteuses (T4 principalement) et donne donc une idée de la quantité d'hormones circulantes.

- Métabolisme de l'iode.

Sa mesure fait appel à un isotope radioactif, I131 généralement, qui, après ingestion par le patient, suit le métabolisme de l'iode stable en permettant à tout moment de mesurer sa répartition dans l'organisme. Les trois tests les plus intéressants sont :

— la captation thyroïdienne d'iode 131 : elle est en moyenne de 40 % vers la 24e heure. Dans le goitre endémique, la fixation est plus rapide puisqu'elle atteint ce chiffre à la 6e heure.

— sécrétion d'iode radioactif : correspond au pourcentage de radioactivité passant dans le sang à la suite de la synthèse hormonale ;

— scintigraphie thyroïdienne : cet examen, étant difficilement applicable à un grand nombre de sujets, n'est pas d'un grand secours pour l'étude du goitre endémique.

2. *MÉTHODES RÉCENTES*

Les méthodes d'exploration dont nous venons de parler ont permis de mettre en évidence dans les zones d'endémie certains troubles du métabolisme thyroïdien tels que : PBI abaissé (40 - 41 - 66 - 82), fixation thyroïdienne augmentée et plus précoce que normalement (14).

Cependant, la connaissance de la physiopathologie thyroïdienne s'affinant, ces moyens d'étude ne permettaient qu'une approche grossière des désordres métaboliques pressentis chez les porteurs de goitre endémique. Des méthodes d'investigation plus précises ont été mises au point ces dernières années et ont été appliquées à l'étude du goitre endémique.

Les premières en date ont été les explorations métaboliques hormonales effectuées *in vivo* à l'aide d'hormones marquées (2 - 3 - 16 - 41).

Puis ont été utilisés, plus récemment, le dosage séparé des deux hormones thyroïdiennes, thyroxine et triiodothyronine, avec mesure de leur fraction libre (40 - 61 - 67) et le dosage de la TSH (61 - 67 - 92), ce dernier pouvant être effectué après injection de TRH (40).

Les résultats obtenus sont d'ailleurs devenus plus interprétables depuis la mise au point des méthodes de dosage radioimmunologiques, plus spécifiques, sensibles et fidèles que les méthodes antérieures.

LA TRIIODOTHYRONINE AU COURS DU GOITRE ENDÉMIQUE

Nous tenterons dans ce chapitre de rapporter les résultats publiés dans la littérature durant les trois dernières années. En effet, la mesure du PBI, donnant une approximation du taux de la thyroxine, a permis de connaître la place de cette hormone dans le goitre endémique. Au contraire, et en raison des difficultés de dosage, les données concernant le métabolisme de la triiodothyronine et son taux sérique sont beaucoup moins nombreuses et plus récentes.

Nous exposerons tout d'abord les résultats des études du métabolisme de la T3 avec les publications de KOUTRAS (41), ALEVIZAKI (2) et FELT (16). Dans un deuxième temps, nous passerons en revue les résultats du dosage de la triiodothyronine sérique par méthode non radioimmunologique (12) et par méthode radioimmunologique (40 - 66 - 67).

1. ÉTUDES MÉTABOLIQUES

L'étude de KOUTRAS porte, en ce qui concerne la triiodothyronine, sur sept femmes provenant d'une zone d'endémie goitreuse de la Grèce. Cinq femmes sont goitreuses sur les sept ; les âges vont de 26 à 56 ans et les poids de 46 à 67 kg. Ces femmes reçoivent 120 µ Ci de T3 marquée par de l'iode 125. Les mesures de radioactivité sont effectuées durant 5 à 7 jours après administration de T3*, et les résultats sont calculés à l'aide d'un modèle à deux compartiments (BERMAN et coll., cité dans KOUTRAS).

Le volume de distribution de T3 est trouvé égal à 26,0 l, soit 47 % du poids corporel ; le pourcentage de dégradation journalière est de 75 %. Le taux absolu de dégradation journalière est calculé à partir de différentes triiodothyroninémies rapportées dans la littérature :

64,4	µ g/j pour une T3 sérique de	330	ng/100 ml	(56)
27,3	—	140	—	(68)
42,9	—	220	—	(83)

L'étude séparée des 2 cas non goitreux et des 5 cas goitreux ne montre pas de différences significatives.

Devant une dégradation journalière de la T3 très supérieure à celle de la T4 (cette dernière étant d'ailleurs abaissée), KOUTRAS conclut que la sécrétion de T3 tient peut-être la place la plus importante dans la sécrétion thyroïdienne au cours du goitre endémique. Cette augmentation sécrétoire de T3 compenserait la baisse de la T4 sécrétée et éviterait l'hypothyroïdie clinique.

En 1972, ALEVIZAKI et coll. conduisent leur recherche sur 21 sujets choisis à l'intérieur d'une zone d'endémie de la Grèce, 8 étant non goitreux et 13 étant goitreux. La détermination des métabolismes de T3 et de T4 est simultanée, les patients recevant une injection unique associant T3-iode 125 et T4-iode 131. Les résultats concernant le métabolisme de T4 ne montrent pas de différences significatives entre les sujets goitreux et les sujets non goitreux. Par contre, le métabolisme de T3 est significativement accéléré ($p < 0,001$) dans le groupe des goitreux. Ceci semble dû essentiellement à l'agrandissement de l'espace de distribution, la demi-vie de T3 restant dans les limites de la normale. Le rapport du turn-over journalier de T3 sur celui de T4 est significativement plus élevé chez les goitreux ($p < 0,001$). Les auteurs forment l'hypothèse que le mécanisme de compensation pour les réserves en iode diminuées dans le goitre endémique consiste en une augmentation de la production et de l'utilisation de la triiodothyronine.

En ce qui concerne ces études métaboliques, la publication à notre connaissance la plus récente est celle de FELT et coll. (16). Ce travail porte sur 23 sujets provenant d'une zone d'endémie de la Nouvelle-Guinée. Le groupe

témoin comporte 12 sujets non goitreux dont la moyenne d'âge est de 22,3 ± 1,7 ans. Les 11 sujets goitreux sont classés en 3 groupes suivant leur état clinique :
— groupe 1 : 6 femmes euthyroïdiennes, moyenne d'âge 49,0 ± 6,6 ans ;
— groupe 2 : 1 homme et 2 femmes présentant des signes de thyrotoxicose, moyenne d'âge 53,0 ± 11,5 ans ;
— groupe 3 : 1 homme de 32 ans présentant des signes d'hypothyroïdie.

Les techniques d'étude sont les mêmes que celles de ALEVIZAKI, cité plus haut. Cependant, FELT étudie en outre les éliminations urinaire et fécale de T3 et de T4. Pour l'estimation du taux absolu de dégradation hormonale journalière, en ce qui concerne la T4, l'auteur mesure le PBI. Par contre, les valeurs de T3 entrant en jeu dans ce calcul ne sont pas mesurées chez les patients mais estimées de la manière suivante :

groupe 1 et témoins : T3 = 140 ng/100 ml,
groupe 2 : T3 = 280 ng/100 ml,
groupe 3 : T3 = 60 ng/100 ml.

Le groupe 1 est le seul qui, dans le cadre de notre travail, soit intéressant à considérer. Autant pour la T4 que pour la T3, il n'existe aucune différence significative entre les sujets témoins et les sujets goitreux du groupe 1. On peut remarquer que contrairement aux résultats trouvés par ALEVIZAKI, le volume de distribution de la triiodothyronine est ici inférieur chez les goitreux (21,83 ± 5,88 l) à celui mesuré dans le groupe témoin (30,88 ± 8,88 l).

2. DOSAGE DE LA TRIIODOTHYRONINE SÉRIQUE

HOLLANDER fait allusion, dans une discussion avec STERLING en 1970 (82), à une enquête à laquelle collaboraient MALVAUX et BECKERS. Cette enquête portait sur des jeunes femmes ayant entre 13 et 19 ans, euthyroïdiennes et appartenant à une région des Alpes où sévit le goitre endémique.

Il trouve des taux de T3 sérique « tendant à être hauts », bien que la moyenne ne diffère pas significativement de la normale.

DELANGE en 1972 étudie les hormones thyroïdiennes circulantes dans le goitre endémique. Son étude porte sur une région du Congo où la prévalence du goitre est de 54,4 %. D'autres critères ont guidé le choix de cette région : une fixation de radioiode de 70 % à la 24e heure, un taux de TSH sérique supérieur à la moyenne normale, enfin un PBI significativement plus élevé (3,7 ± 0,1 µg/100 ml) que les valeurs de contrôle (6,1 ± 0,1 µg/100 ml).

Les 22 patients étudiés, comprenant 18 goitreux et 4 non goitreux, sont répartis en deux groupes selon la valeur du PBI :

— groupe 1 : 11 patients. PBI > 4,5 µg/100 ml
moyenne : 5,4 ± 0,2 —
— groupe 2 : 11 patients. PBI < 3,5 —
moyenne : 2,8 ± 0,1 —

Pour l'ensemble des deux groupes les âges vont de 10 à 35 ans, la moyenne étant de 19 ans. Tous les sujets sont cliniquement euthyroïdiens.

La triiodothyronine sérique est dosée par la méthode de STERLING (83), modifiée par CAMUS et FERNANDEZ (travaux non publiés). L'étude comporte de plus le dosage de la T4, du T3-Test et du PBI. Les valeurs de contrôle sont données par 18 sujets belges, adultes et euthyroïdiens, âgés de 36 à 63 ans (moyenne d'âge : 48 ans).

Les valeurs trouvées pour la triiodothyroninémie sont les suivantes :

contrôle : 231 ± 5 ng/100 ml
groupe 1 : 332 ± 13 —
groupe 2 : 655 ± 25 —

Les valeurs de T3 sont donc très significativement plus élevées ($p < 0,001$) dans les deux groupes que dans le contrôle, les taux du deuxième groupe étant près de trois fois supérieurs à ceux du contrôle.

Il existe par ailleurs une relation négative très significative entre le taux de T3 et celui de T4.

Les trois dernières publications dont nous allons exposer les résultats datent de 1973. Elles présentent l'intérêt d'un dosage radioimmunologique de la T3.

Les sujets étudiés par KOCHUPILLAI et coll. (40) sont originaires d'une région de la ceinture himalayenne de l'Inde où la prévalence goitreuse est de 90 %. La population retenue est jeune (9 à 50 ans), 20 patients sur les 26 ayant moins de 30 ans. 2 individus ne sont pas porteurs de goitre, les 24 autres sont classés suivant l'importance de leur goitre en 3 groupes (classification de PEREZ et coll.). Tous sont euthyroïdiens.

Les résultats rapportés par KOCHUPILLAI sont les suivants :

	degré du goitre				
	normale	1	2	3	tous degrés
nombre de sujets	54	9	8	7	24
T3 sérique *(ng/100 ml)*	126	175	201	173	183
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Il n'y a pas de différence significative pour la valeur moyenne de T3 entre les degrés 1, 2 et 3 du goitre, ni de relation significative entre les valeurs de T3 et chaque degré du goitre. Par contre, quand les valeurs moyennes sont comparées à la moyenne normale, les valeurs pour chaque degré sont supérieures à la normale.

Dans l'enquête de PATEL et coll., 61 sujets, originaires de Nouvelle-Guinée, sont examinés. En éliminant 9 femmes enceintes, les 52 sujets restants comprennent 20 hommes et 32 femmes qui se répartissent en 30 goitreux et 22 non goitreux. L'âge des sujets est compris entre 9 et 61 ans. La triiodothyronine est dosée par méthode radioimmunologique et les résultats normaux sont de 75 à 177 ng/100 ml.

Dans le groupe des goitreux, la T3 est basse chez 2 sujets, normale chez 19 et élevée chez 9.

Dans le groupe des non goitreux, la T3 est basse chez 8 sujets sur 22, et normale chez les 14 autres.

La triiodothyroninémie moyenne de 151 ng/100 ml dans le groupe des porteurs de goitre est significativement plus haute que celle de 99 ng/100 ml trouvée chez les non goitreux ($p < 0,0025$).

La comparaison des valeurs individuelles de T3 et de T4 dans les deux groupes montre que les sujets ayant une T3 haute et une T4 basse sont tous des goitreux et que, dans le groupe défini par une T3 normale et une T4 basse, la plupart sont des goitreux. Si aucune corrélation n'est trouvée entre T3 et T4 chez les sujets goitreux, il existe par contre une corrélation positive entre ces deux paramètres dans le groupe des non goitreux ($r = 0,30$, $p < 0,01$).

Rapport T3/T4 sériques : la moyenne de ce rapport pour les goitreux et les non goitreux est respectivement de 106 ± 31 ng/µg, et 40 ± 14 ng/µg.

Ces valeurs sont pour les goitreux et pour les non goitreux 5 fois ½ et 2 fois supérieures à celle du rapport T3/T4 normal qui est de 19 ng/µg. La comparaison de ce rapport avec le taux de TSH sérique montre une corrélation positive significative ($r = 0,53$, $p < 0,01$) pour chacun des deux groupes.

L'échantillon étudié par PHARAOH et coll. comprend 62 individus, répartis en 31 femmes goitreuses et 31 femmes non goitreuses. Chaque femme goitreuse est appariée à une femme non goitreuse de même âge et originaire du même village. Toutes sont euthyroïdiennes et aucune n'est gravide.

Les examens pratiqués sont le dosage de la T4 (méthode de EKINS), le T3-Test, le dosage de la T3 par méthode radioimmunologique (BROWN, 1971), et celui de la TSH, également par méthode radioimmunologique.

Les valeurs normales de la T3 (sujets londoniens) sont comprises entre 87 et 176 ng/100 ml. La moyenne normale est de 126,2 $\pm$ 22 ng/100 ml.

Pour la T4, les taux rapportés sont à la limite inférieure de la normale et les valeurs sont supérieures chez les non goitreux quand on examine les sujets par paires.

Pour la T3, la moyenne chez les sujets goitreux est de 115,7 ng/100 ml et de 110,7 ng/100 ml chez les sujets non goitreux. Il n'existe donc pas de différence significative du taux de T3 entre les goitreux et les non goitreux, ni entre la normale et chacun de ces deux groupes.

Il n'existe par ailleurs aucune corrélation entre T3 et T4, ni entre T3 et TSH.

Ces résultats ne concordent pas avec ceux des publications antérieures. PHARAOH pense que l'état euthyroïdien est maintenu, chez ces sujets à T4 basse, grâce à une augmentation du métabolisme de la T3 (rapportée par de nombreuses publications) sans que le taux sérique de cette hormone ne soit altéré.

III.— Discussion

Les nombreux travaux effectués durant ces dernières années ont permis de mieux connaître le rôle de la triiodothyronine dans la physiopathologie thyroïdienne. Le turn-over de cette hormone, ainsi que son effet métabolique périphérique, très supérieurs à ceux de la thyroxine, permettent de lui attribuer une place plus importante que sa concentration sanguine ne le laissait supposer.

La plupart des auteurs ont pensé que dans les circonstances cliniques où le taux de T4 était abaissé, en particulier dans le goitre endémique, l'augmentation du métabolisme de la T3 devait être tenue pour responsable du maintien d'un état euthyroïdien. Seule actuellement, la publication récente de PHARAOH semble mettre en doute cette interprétation.

En réalité, il nous a semblé que les résultats trouvés dans les travaux rapportés plus haut ne sont pas absolument démonstratifs ni tout à fait concordants.

En premier lieu, les calculs de la dégradation journalière de T3 sont effectués à l'aide de triiodothyroninémies non dosées chez les patients mais rapportées dans la littérature. Selon les valeurs retenues par KOUTRAS, les taux de dégradation de T3 ne sont d'ailleurs pas très différents de ceux rapportés par LARSEN chez l'homme normal (45). D'autre part, si ALEVIZAKI trouve que le volume de distribution de T3 est augmenté chez les goitreux, FELT au contraire rapporte une diminution de ce paramètre dans le groupe des goitreux. Enfin, ni KOUTRAS

(du fait d'un trop petit nombre de sujets), ni FELT ne trouvent d'accélération significative du métabolisme de T3 chez les goitreux par rapport aux non goitreux.

En deuxième lieu, les publications rapportant une T3 sérique élevée chez les goitreux nous semblent devoir être reconsidérées en fonction de l'âge. NOUEL et coll. (58) signalent en effet des variations importantes du taux de T3 sérique en fonction de l'âge. Les valeurs rapportées par ces auteurs sont les suivantes :

	nombre	T3	
20-50 ans	59	132 ± 25 ng/100 ml	(moyenne ± E.T.)
50-70 ans	25	97 ± 35	—
> 70 ans	20	79 ± 29	—

Les sujets goitreux étudiés par HOLLANDER sont des jeunes femmes de 13 à 19 ans. Ceux de DELANGE ont une moyenne d'âge de 19 ans alors que cette moyenne est de 48 ans pour les sujets du contrôle. Dans la publication de KOCHUPILLAI, 20 patients sur 26 ont moins de 30 ans, mais nous ne connaissons pas l'âge des témoins, de même que dans celle de PATEL. Ces individus goitreux pourraient donc avoir déjà par leur âge, et en dehors de leur goitre, une raison de posséder une T3 supérieure à celle des témoins nettement plus âgés.

Dans le travail de FELT, le groupe des goitreux est au contraire plus âgé que celui des témoins. Malheureusement, la T3 n'est pas dosée. Par contre, PHARAOH, dont les sujets sont étudiés par paires de goitreux et non goitreux du même âge, ne trouve pas de différence significative entre les taux sériques de T3 des deux groupes.

Le facteur « âge » nous paraît donc important à considérer et des travaux ultérieurs, tenant compte de ce paramètre, contribueront sans doute à clarifier ce problème de la triiodothyroninémie chez les sujets goitreux.

DEUXIÈME PARTIE

I. — Choix de la population

La première partie de l'enquête a été effectuée en 1972 dans la ville d'Oloron-Ste-Marie. Les enquêteurs ont utilisé les résultats du recensement général de 1968, le nombre d'habitants recensés étant de 13 000. L'échantillon a été choisi pour cette première partie de l'enquête à l'aide d'un sondage élémentaire du premier degré. 1 000 habitants ont ainsi été pris au hasard, parmi lesquels se trouvaient 156 sujets goitreux (fig. 1). L'interrogatoire et l'examen clinique de ces 1 000 patients a été effectué à l'aide d'un thesaurus très complet.

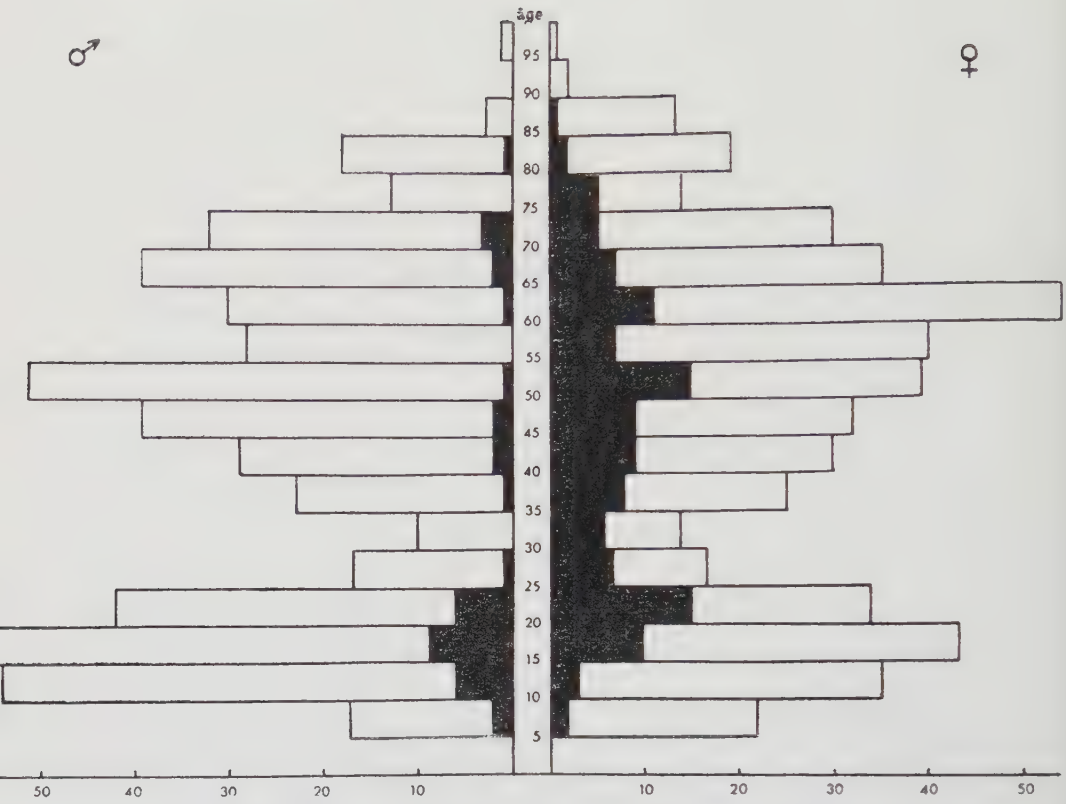

FIGURE 1 : Répartition des effectifs des sujets goitreux *(en noir)* et non goitreux *(en blanc)*, par classes d'âge et selon le sexe, dans l'ensemble des 1 000 sujets constituant l'échantillon étudié.

Une année plus tard, les mêmes enquêteurs sont retournés à Oloron afin de procéder à l'étude biologique de cette population. C'est cette seconde partie de l'enquête qui nous intéresse plus particulièrement ici.

Sur les 156 goitreux convoqués, 110 se présentèrent et subirent les investigations biologiques. Pour les non goitreux, 200 sujets choisis parmi les sujets sains tirés au sort en 1972 furent convoqués. En raison des motivations moins importantes pour ce groupe, 110 également se présentèrent ou furent contactés afin de subir les examens biologiques.

Les prélèvements s'étalèrent sur une durée de 15 jours. Le sang, prélevé par ponction veineuse, était centrifugé, puis le plasma stocké au congélateur à — 23 °C. A la fin de l'enquête, les prélèvements furent tous transportés à Bordeaux dans un contâiner avec de la glace carbonique.

II. — Méthodes et techniques

TECHNIQUE DE DOSAGE

La triiodothyroninémie est dosée par méthode radio-immunologique à l'aide de trousses « T3-RIAKIT » fournies par les Laboratoires ABBOTT, North Chicago, Illinois 60064. Cette technique utilise de la T3-iode 125 et une solution d'antisérum de lapin. La séparation hormone liée à l'anticorps et hormone libre se fait à l'aide d'une solution de charbon-dextran. Le tampon utilisé est un tampon borate 0,5 M contenant 0,5 % de SAB (sérum-albumine bovine) et de l'ANS (acide 8-anilino-1-naphtalène sulfonique).

A la suite d'une erreur de manipulation, un certain nombre de dosages durent être effectués une seconde fois. La première série de dosages comprend 144 échantillons, la seconde 31 échantillons. Un test du χ^2 effectué pour comparer la série 1 et la série 2 ne mit pas en évidence de différence significative. Nous avons donc utilisé les résultats obtenus au cours des 2 séries de dosage.

Outre la triiodothyronine, d'autres paramètres avaient été mesurés sur ces échantillons : Tétrasorb, Triosorb, TSH, iodurie des 24 h, réflexogramme achiléen et cholestérol en particulier. La TSH a été dosée par méthode radioimmunologique par C. BECKERS, à l'université de Louvain, et par nous-mêmes.

RÉPARTITION DES SUJETS

Les 175 sujets dont nous avons mesuré la triiodothyroninémie comprennent 115 femmes et 60 hommes. 84 sont goitreux et 81 sont non goitreux. La taille du goitre a été évaluée selon la classification de PEREZ. La proportion de sujets féminins est bien entendu très importante dans le groupe des goitreux : 67 femmes, soit presque 80 % de ce groupe. Dans le groupe des non goitreux, il existe 48 femmes pour 43 hommes, les deux sexes sont donc représentés à peu près également (tableau III).

	GOITREUX		NON GOITREUX	
	nombre	%	nombre	%
total	84		91	
femmes	67	79,75	48	52,75
hommes	17	20,25	43	47,25

TABLEAU III : Répartition de l'échantillon selon le sexe.

● Répartition des sujets selon leur âge.

Chez les goitreux, l'âge va de 8 à 88 ans, la médiane est de 47,5 ans. Chez les non goitreux, l'âge va de 8 à 86 ans, la médiane étant de 54 ans. La répartition de l'échantillon suivant les différentes classes d'âge est donnée par la figure 2.

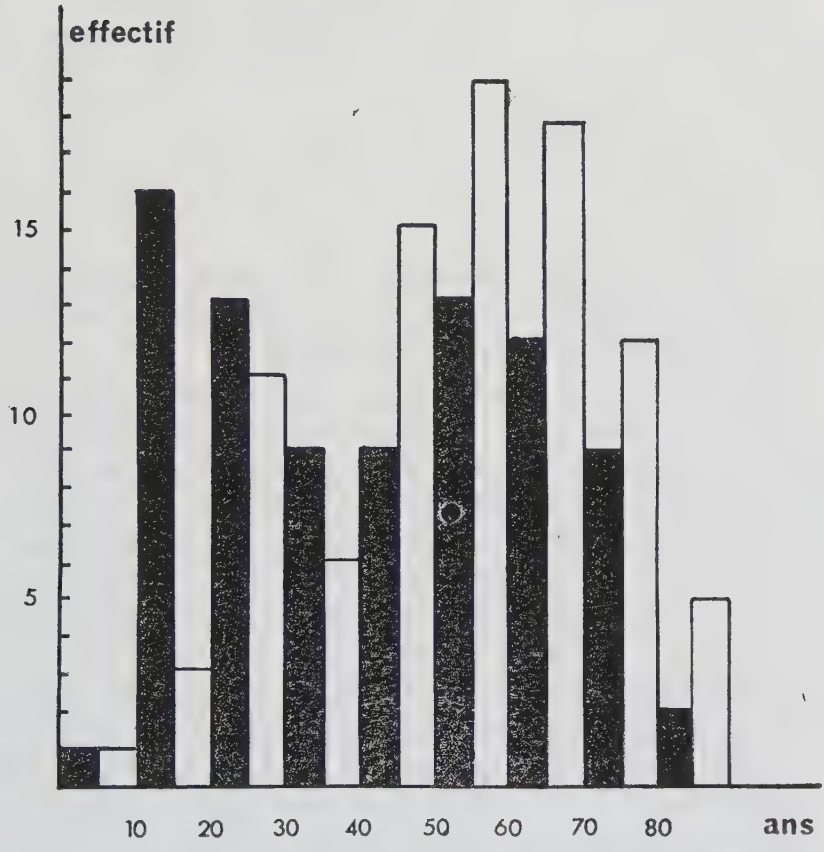

FIGURE 2 : Répartition par classes d'âge des sujets goitreux *(en noir)* et non goitreux *(en blanc)* dont la triiodothyronine sérique a été dosée.

III. — Résultats

Triiodothyroninémie en fonction du goitre, de l'âge, du sexe.
Corrélation avec les autres paramètres biologiques étudiés.

TRIIODOTHYRONINE

• Résultats.

Les chiffres de triiodothyroninémie pour chacun des 2 groupes ainsi que la moyenne et l'écart-type correspondants sont représentés sur la figure 3.

GOITREUX. — L'échantillon comprend 84 sujets. La moyenne est de 153 $\pm$ 62 ng/100 ml. L'intervalle de confiance de la moyenne pour cette population est de 135 à 171 ng/100 ml. Nous avons réparti l'échantillon en 16 classes de 20 à 340 ng/100 ml. La distribution de cet échantillon, représentée sur la figure 4 (page 54), est normale (comparée à une distribution théorique par un test du χ^2 et passage sur papier à probit).

NON GOITREUX. — L'échantillon comprend 91 sujets. La moyenne est de 152 $\pm$ 62 ng/100 ml. L'intervalle de confiance de la moyenne est de 135 à 169 ng/100 ml. La répartition de cet échantillon en classes (figure 4) est bien entendu identique à celle du premier échantillon. L'étude de sa distribution montre que celle-ci est également normale.

Nous avons comparé les distributions des deux échantillons à l'aide d'un test du χ^2. Ces deux distributions sont significativement identiques ($p > 0{,}99$), ainsi que les 2 moyennes correspondantes ($p > 0{,}999$).

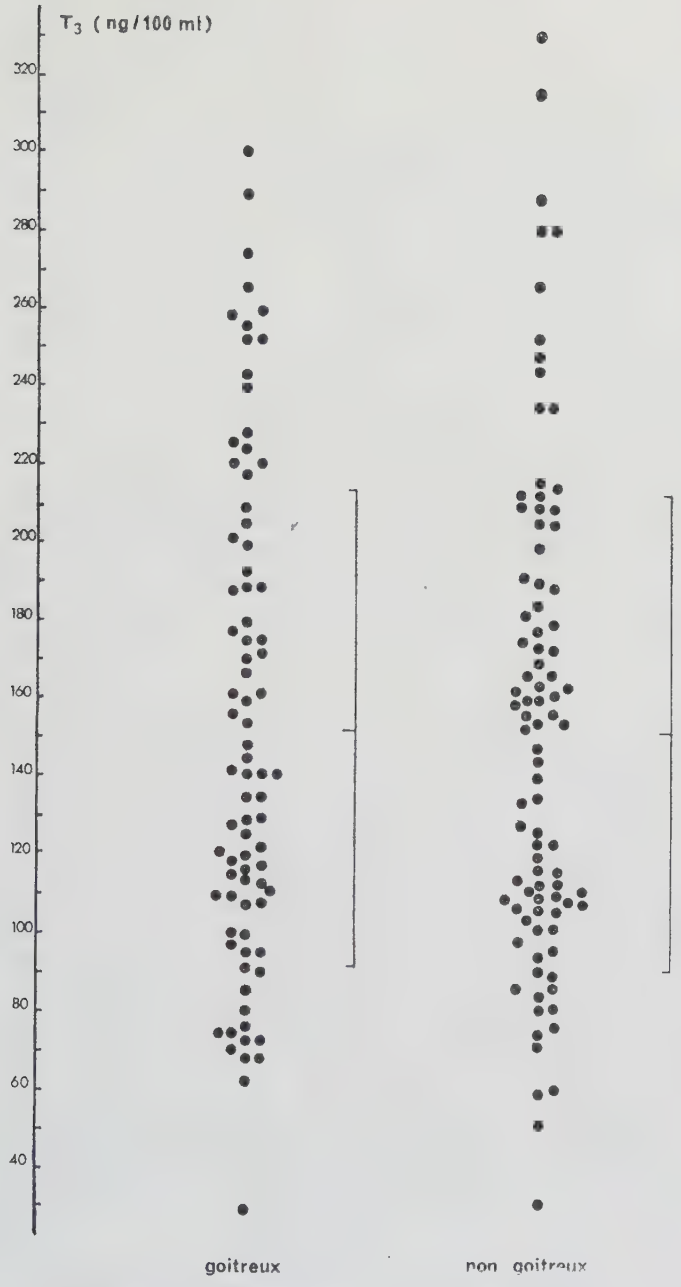

FIGURE 3 : Distribution du taux de T3 sérique chez les goitreux et les non goitreux. Chaque point représente une valeur individuelle. La moyenne et l'écart-type sont figurés à la droite de chaque distribution.

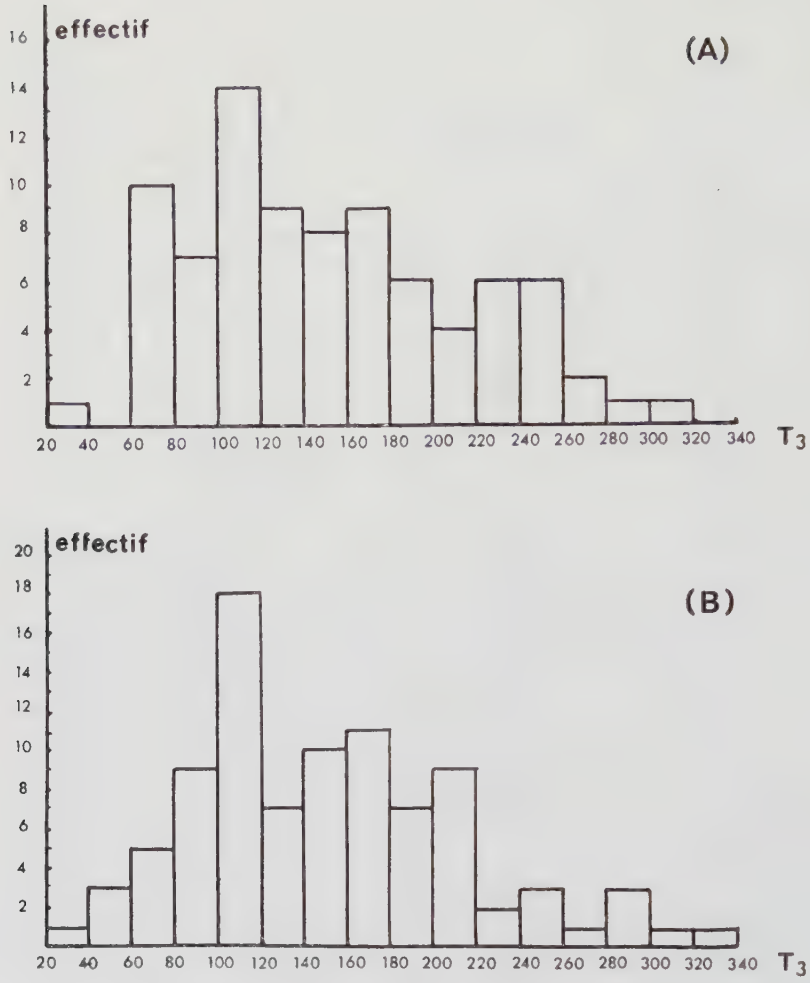

FIGURE 4 : Distribution des échantillons goitreux *(A)* et non goitreux *(B)* par classes de valeurs de triiodothyroninémie exprimée en ng/100 ml.

- Rôle du sexe.

Les moyennes du taux sérique de la T3 en fonction du sexe dans les deux échantillons étudiés sont présentées dans le tableau IV.

	sexe	pourcentage de l'échantillon	T3 moyenne (ng/100 ml)
goitreux	H	20,25	157
	F	79,75	150
non goitreux	H	47,25	152
	F	52,75	152

TABLEAU IV : Triiodothyroninémie en fonction du sexe.

La différence du taux de T3 entre les deux sexes, dans chaque groupe goitreux et non goitreux ainsi que pour les deux groupes réunis, n'est pas significative.

- Rôle de l'âge.

Nous avons étudié le taux de T3 par tranches d'âge de 10 années. Les résultats sont les suivants (tableau V) :

	GOITREUX		*NON GOITREUX*	
classes d'âge	effectif	T3 (ng/100 ml)	effectif	T3 (ng/100 ml)
10-20	16	183 ± 54	4	186 ± 65
20-30	13	169 ± 69	11	164 ± 74
30-40	9	148 ± 63	6	130 ± 30
40-50	9	156 ± 45	15	145 ± 44
50-60	13	124 ± 53	19	153 ± 69
60-70	12	122 ± 57	18	154 ± 73
70-80	9	149 ± 54	12	144 ± 61

TABLEAU V : Triiodothyroninémie en fonction de l'âge. Pour chaque classe d'âge, les chiffres correspondent à la moyenne et à l'écart-type.

La comparaison des moyennes entre goitreux et non goitreux à l'intérieur de chaque tranche d'âge ne montre aucune différence significative ($p > 0,99$).

Dans le groupe des goitreux, il existe une différence significative entre la classe des 10-20 ans et celle des 50-60 ans d'une part ($t = 2,85$, $p < 0,01$) et celle des 60-70 ans d'autre part ($t = 2,78$, $p < 0,01$).

Dans le groupe des non goitreux, les différences entre les taux de triiodothyronine sérique des différentes classes d'âge ne sont pas significatives.

- T3 et stade du goitre.

Les sujets de la population goitreuse ont été répartis en tenant compte de la classification de PEREZ et coll. en goitre stade 1, stade 2 et stade 3. Les résultats sont les suivants :

goitre stade	1	2	3
nombre	52	29	2
T3 (ng/100 ml)	152	158	160

La comparaison des échantillons stade 1 et stade 2 entre eux et avec le total de l'échantillon goitreux à l'aide des tests de SNEDECOR et de STUDENT ne montre aucune différence statistiquement valable.

L'effectif des goitreux stade 3 est beaucoup trop petit pour pouvoir être analysé.

- T3 et caractère du goitre.

Dans l'échantillon goitreux, il existe 15 sujets dont les goitres sont nodulaires, et se répartissent en 13 nodules uniques et 2 goitres multinodulaires. 13 sur ces 15 goitres nodulaires sont du stade 1. Nous avons comparé ces goitres nodulaires aux goitres diffus du stade 1 à l'aide des tests de SNEDECOR et de STUDENT. La différence entre les taux de T3 chez les porteurs de nodules (1,13 ng/100 ml) et chez les porteurs de goitres diffus (1,52 ng/100 ml) n'est pas significative.

CORRÉLATION ENTRE LA T3 ET LES AUTRES PARAMÈTRES ÉTUDIÉS

L'étude a porté sur les facteurs suivants : T3, T4, TSH, iodurie, rapport T3/T4 et rapport T3/ITL. Le coefficient de corrélation a été calculé entre ces différents paramètres pour chacun des échantillons goitreux et non goitreux, et par classes d'âge. Un test de SPEARMAN a été effectué pour les coefficients de corrélation non significatifs.

Il existe une corrélation positive très significative entre les deux séries de dosage de la TSH — C. BECKERS et nous-mêmes — ($r = 0,590$, $p < 0,001$ pour les goitreux, $r = 0,375$, $p < 0,001$ pour les non goitreux).

- Corrélation T3-T4.

Il existe une corrélation positive entre ces 2 paramètres chez les goitreux ($r = 0,242$, $p < 0,05$) et chez les non goitreux ($r = 0,261$, $p < 0,05$). Par classes d'âge, seule la classe 70 à 80 ans a un coefficient significatif ($r = 0,703$, $p < 0,05$) chez les non goitreux.

- Corrélation T3-TSH.

Il existe une corrélation négative pour l'ensemble des non goitreux ($r = -0,205$, $p < 0,05$) ainsi que pour les classes de 60 à 70 ans ($r = -0,504$, $p < 0,05$) et de 70 à 80 ans ($r = -0,673$, $p < 0,05$).

Il n'existe par contre aucune corrélation chez les goitreux, étudiés dans leur ensemble, par classes d'âge et par classes de valeur de triiodothyroninémie.

- Corrélation T3-iodurie des 24 h.

Aucune corrélation n'a pu être mise en évidence, même après élimination des rares chiffres extrêmement élevés, manifestement dus à une thérapeutique iodée.

● Corrélation TSH-rapport T3/T4.

Il n'existe pas de corrélation significative entre ces deux facteurs, ni pour l'ensemble des goitreux, ni pour l'ensemble des non goitreux. Il existe cependant une corrélation négative dans la classe 60 à 70 ans des non goitreux ($r = -0,496$, $p < 0,05$).

● Corrélation iodurie des 24 h-rapport T3/T4.

Chez les goitreux, corrélation positive pour la classe 40 à 50 ans ($r = 0,777$, $p < 0,05$). Chez les non goitreux, corrélation positive pour la classe 70 à 80 ans ($r = 0,800$, $p < 0,05$).

● Autres corrélations.

Les autres couples de facteurs étudiés, TSH-rapport T3/ITL, T4-TSH, iodurie des 24 h-TSH, ne montrent aucune corrélation significative. Il existe par contre une corrélation négative entre TSH et Triosorb ($r = -0,214$, $p < 0,05$) chez les goitreux.

III. — Discussion

Dans cette étude, portant sur le taux de triiodothyronine sérique et sur sa corrélation avec divers facteurs cliniques et biologiques, nous avons comparé deux groupes de sujets, goitreux et non goitreux, provenant d'une zone d'endémie.

Nous avons trouvé les résultats suivants :

— Taux sérique de triiodothyronine identique dans les deux groupes.

— Ni le sexe, ni l'âge pour chacun des deux groupes, ni la taille ou le caractère du goitre pour le groupe des goitreux ne font significativement varier la triiodothyroninémie.

— Il existe chez les goitreux une relation positive entre la T4 et la T3 sériques, ainsi qu'entre le taux de TSH sérique et le T3-Test (Triosorb). Dans le groupe des non goitreux, on note une corrélation positive entre la T4 et la T3 sériques et une corrélation négative entre la T3 sérique et le taux de TSH.

En ce qui concerne la triiodothyroninémie, seuls les résultats de PHARAOH (67) sont identiques aux nôtres. Tous les autres auteurs trouvent une T3 chez les goitreux supérieure à celle des non goitreux ou à la normale (12 - 40 - 66). Nous avions émis l'hypothèse que ces taux plus élevés de T3 trouvés dans la population goitreuse pouvaient être dus à la moyenne d'âge plus faible de cette population comparée à celle de la population normale ou non goitreuse. Des travaux récents (53) montraient en effet une baisse significative du taux de T3 sérique avec l'âge. En fait, nos résultats sont assez différents de ceux trouvés par NOUEL (53). S'il existe bien une différence significative entre le taux de T3 des 10-20 ans et des 50-60 ou 70-80 ans chez les goitreux, cette différence n'est pas significative dans le groupe des non goitreux. La baisse du taux de T3 sérique avec l'âge ne peut absolument pas être affirmée avec les chiffres que nous avons trouvés.

De nouvelles études, portant sur un grand nombre de sujets, semblent donc actuellement indispensables à la solution de ce problème.

Par ailleurs, nos résultats sont en accord avec ceux de KOCHUPILLAI (40) qui ne trouve pas de relation significative entre le taux de T3 sérique et la taille du goitre, bien que tous les sujets ayant un goitre possèdent une T3 supérieure à la normale.

Les données concernant la corrélation entre T3 et T4 sont contradictoires. PHARAOH ne trouve pas de lien entre ces deux paramètres. PATEL, comme nous-mêmes, trouve une relation positive T3-T4 chez les non goitreux, mais il ne trouve pas de relation chez les goitreux. DELANGE, qui calcule le coefficient de corrélation sur l'ensemble non goitreux et goitreux, trouve une relation négative très significative entre T3 et T4.

Les résultats trouvés pour la corrélation entre T3 et TSH sont également divergents. PHARAOH et KOCHUPILLAI ne trouvent, comme nous-mêmes, aucune corrélation significative. PATEL cependant trouve une corrélation positive entre TSH et le rapport T3/T4 chez les goitreux comme chez les non goitreux.

L'absence de corrélation entre l'iodurie des 24 h et le taux de T3 ou avec le rapport T3/T4 aussi bien chez les non goitreux que chez les goitreux ne nous éclaire pas sur une éventuelle modification de la régulation hormonale intrathyroïdienne. La présence d'une corrélation négative T3-TSH dans le groupe des non goitreux alors que cette relation n'existe pas chez les goitreux pourrait faire envisager une anomalie au niveau du contrôle hypothalamo-hypophysaire chez les porteurs de goitre.

En conclusion, la théorie couramment exprimée d'une sécrétion préférentielle de T3 par rapport à celle de la T4 n'est pas corroborée par les résultats de cette étude et d'autres travaux semblent nécessaires pour trancher cette question de physiopathologie thyroïdienne.

CONCLUSION

La littérature récente est riche en publications concernant la triiodothyronine. Cette hormone thyroïdienne, dont la connaissance ne date que d'une vingtaine d'années, semble jouer un rôle particulièrement important eu égard à son faible taux sérique. En effet, son activité biologique très supérieure à celle de la thyroxine et son utilisation périphérique beaucoup plus rapide en font pour certains auteurs l'hormone thyroïdienne principale. Bien que cette prépondérance ne soit pas actuellement établie avec certitude, il nous a paru intéressant, à la suite des auteurs cités plus haut qui ont étudié cette question, de connaître les variations éventuelles de la triiodothyroninémie chez les sujets goitreux vivant en zone d'endémie.

La théorie le plus couramment formulée pour expliquer le développement et le maintien du goitre endémique est qu'une hypersécrétion en triiodothyronine permet à la thyroïde de maintenir une action hormonale efficace en préservant son pool iodé grâce à l'économie d'un atome d'iode pour chaque molécule d'hormone synthétisée. L'apparition du goitre serait due à une hypersécrétion en TSH, cette modification n'étant d'ailleurs pas retrouvée par tous les auteurs. Par contre, toutes les publications récentes, à l'exception de celle de PHARAOH, viennent à l'appui de la première proposition de cette théorie, en montrant un taux de T3 sérique plus élevé chez les goitreux que chez les non goitreux. Nous savons cependant que la triiodothyronine est au moins aussi efficace que la thyroxine quant au freinage hypothalamo-hypophysaire. Les taux élevés de T3 chez les goitreux devraient donc inhiber la sécrétion de TSH (ou de TRH), conduisant à une TSH sérique basse, modification qui n'est pas constamment retrouvée.

Cette contradiction dans les résultats observés pourrait être expliquée de deux façons.

Ou bien l'hyperstimulation par la TSH a eu lieu tôt dans le temps, permettant le développement du goitre, puis TSH redevient normale, n'étant plus nécessaire au maintien de ce goitre. Ceci rendrait compte de la diversité des résultats trouvés au cours du dosage de la TSH dans les zones d'endémie, les sujets se trouvant à des stades évolutifs différents.

Ou bien il existe un dérèglement des centres hypothalamo-hypophysaires, la T3 ne freinant plus la sécrétion de TSH. Cette deuxième possibilité expliquerait les cas où la TSH est trouvée anormalement haute.

Notre étude a été effectuée sur des sujets habitant dans une région des Pyrénées-Atlantiques connue pour sa proportion élevée en porteurs de goitres. Nous n'avons pas trouvé de différence significative du taux de la T3 sérique entre les sujets goitreux et non goitreux. L'étude des corrélations avec les autres paramètres du fonctionnement thyroïdien n'a mis en évidence aucune relation susceptible d'être retenue. Ces résultats sont en accord avec une seule publication récente et demandent par conséquent à être confirmés par d'autres travaux.

Si les synthèses respectives des deux hormones thyroïdiennes ne sont pas modifiées, on peut penser que l'apparition du goitre est secondaire à un dérèglement des centres hypothalamo-hypophysaires. Il est également possible que d'autres facteurs, intrinsèques ou dépendants du milieu, interviennent.

D'autres études, explorant les différents paramètres thyroïdiens, ainsi que des facteurs apparemment étrangers à la thyroïde, pourront sans doute apporter une solution à ce problème et permettre ainsi une prophylaxie efficace.

SERMENT

En présence des maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, le Président de
l'Université de BORDEAUX II

H. BRICAUD

Bon à imprimer,
le Président de thèse

J. RIVIÈRE

Bon et permis d'imprimer,
le Chancelier des Universités de BORDEAUX

R. PAULIAN

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS D. D., KENNEDY T. H., CHOUFOER J. C., QUERIDO A. — Endemic goiter in western New Guinea. III. — Thyroid stimulating activity of serum from severaly iodine deficient people. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1968, *28*, 685.
2. ALEVIZAKI C. C., GONTICAS S. C., IKKOS D. G. — Peripheral metabolism of thyroxine and triiodothyronine in endemic goitre. *Nucl. Med. (Stuttg.)*, 1972, *11*, 281-290,
3. BECKERS C., VAN DER SCHRIECK H. G., DE VISSCHER M. — Peripheral metabolism of labeled hormones in goitrous patients from the Uele endemic (Republic of the Congo). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1963, *23*, 1067-1073.
4. BOWERS C. Y., SCHALLY A. V., KASTIN A., ARIMURA A., SCHALCH D. S., GUAL C., GASTINEDA E., FOLKERS K. — Synthetic thyrotrophin-releasing hormone. Activity in men and women, specificity of action, inhibition for triiodothyronine and activity orally. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1971, *14*, 477.
5. BRAVERMAN L. E., INGBAR S. H., STERLING K. — Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human subjects. *J. Clin. Invest.*, 1970, *49*, 855-864.
6. BROWN B. L., EKINS R. P., ELLIS S. M., REITH W. S. — Specific antibodies to triiodothyronine hormone. *Nature*, 1970, *226*, 359.
7. CAVALIERI R. R., STEINBERG H., SEARLE G. L. — Distribution kinetics of 131 I-triiodothyronine in man. *51st meeting of the Endocrine Society*, Abstract n° 77.
8. CHOPRA I. J., NELSON J. C., SOLOMON D. H., BEALL G. N. — Production of antibodies specifically binding triiodothyronine and thyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1971, *32*, 299.

9. CHOPRA I.J., SOLOMON D. H., BEALL G. N. — Radioimmunoassay for measurement of triiodothyronine in human serum. *J. Clin. Invest.*, 1971, *50*, 2033.

10. DAVIS P. J., HANDWERGER B. S., GREGERMAN R. I. — Thyroid hormone binding by human serum prealbumin (TBPA). *J. Clin. Invest.*, 1972, *51*, 515.

11. DE GROOT L. J., DAVIS A. M. — *Endocrinoly*, 1961, *69*, 695.

12. DELANGE F., CAMUS M., ERMANS A. M. — Circulating thyroid hormones in endemic goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972, *34*, 891-895.

13. DUSSAULT J. H., ROW V. V., VOLPE R., LICKRISH G. — Studies of serum triiodothyronine concentration in maternal and cord blood : transfer of triiodothyronine across the human placenta. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1969, *29*, 595.

14. ERMANS A. M., BASTENIÉ P. A., GALPERIN H., BECKERS C., VAN DER SCHRIECK H. G., DE VISSCHER M. — Endemic goiter in the Uele region : II. — Synthesis and secretion of thyroid hormones. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1961, *21*, 996.

15. ERMANS A. M., DUMONT J. E., BASTENIÉ P. A. — Thyroid function in a goiter endemic.
I. — Impairment of hormone synthesis and secretion in the goitrous gland. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1963, *23*, 539.
II. — Nonhormonal iodine escape from the goitrous gland. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1963, *23*, 550.

16. FELT V., KOLEILAT N., ROHLING S., HAVELKA J., KREMENOVA J. — Peripheral metabolism of thyroxine and triiodothyronine in patients with endemic goitre, natives of endemic goitre areas in Czechoslovakia (with regard to obesity). *Endocrinologie*, 1973, *61*, 65-74.

17. FISCHER D. A., DUSSAULT J. H. — Contribution of methodological artifacts to the measurement of T3 concentration in serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1971, *32*, 675.

18. FISCHER D. A., ODDIE T. H. — Whole body conting of 131-I-labelled triiodothyronine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1964, *24*, 733.

19. FOLDENAUER A. — Hormone therapy of endemic goiter with Novothyral. *Munchen Med. WSCHR*, 1970, *112*, 1485-1488.

20. GHARIB H., MAYBERRY W. E., RYAN R. J. — Radioimmunoassay for triiodothyronine : A preliminary report. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1970, *31*, 709-712.

21. GHARIB H., RYAN R. J., MAYBERRY W. E., HOCKERT T. — Radioimmunoassay for triiodothyronine (T3) : I. Affinity and specificity of the antibody for T3*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1971, *33*, 509-516.

22. GREER M. A. — Factors regulating Triiodothyronine (T3) and Thyroxine (T4) in blood. *Mayo Clin. Proc.*, 1972, *47*, 944-952.

23. GREER M. A., ETTLINGER, ASTWOOD. — Alimentation factors in pathogenesis of simple goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1949, *9*, 1069-1073.

24. GREER M. A., GRIMM Y., STUDER H. — Qualitative changes in the secretion of thyroid hormones induced by iodine deficiency. *Endocrinology*, 1968, *83*, 1193.

25. GREER M. A., ROCKIE C. — Effect of thyrotropin and the iodine content of the thyroide on the triiodothyronine : thyroxine ratio of newly synthetized iodothyronines. *Endocrinology*, 1969, *85*, 244.

26. GREIG W. et coll. — Genetic and non genetic factors in simple goiter formation. Evidence from a twin study. *Quart. J. Med.*, 1967, *36*, 175-188.

27. GROSS J., PITT-RIVERS R. — The identification of 3 : 5 : 3'-triiodothyronine in human plasma. *Lancet*, 1952, *1*, 439.

28. GROSS J., PITT-RIVERS R., TROTTER W. R. — Effect of 3 : 5 : 3'L triiodothyronine in myxoedema. *Lancet*, 1952, *1*, 1045.

29. HENINGER R. W., ALBRIGHT E. C. — Effect of iodine deficiency on iodine-containing compounds of rat tissus. *Endocrinology*, 1966, *79*, 309.

30. HOFFENBERG R. — Triiodothyronine. *Clin. Endocrinol.*, 1973, *2*/1, 75-87.

31. HOLLANDER C. S. — On the nature of the circulating thyroid hormone : Clinical studies of triiodothyronine and thyroxine in serum using gas chromatographic methods. *Trans. Assoc. Amer. Physicians, Philadelphia*, 1968. *81*, 76.

32. HOLLANDER C. S., MITSUMA T., NIHEI N. et al. — Clinical and laboratory observations in cases of triiodothyronine toxicosis confirmed by radioimmunoassay. *Lancet*, 1972, *1*, 609-611.

33. HOLLANDER C. S., NIHEI N., MITSUMA T., SCOVILL C., GERSHENGORN M. C. — Elevated serum triiodothyronine in association with altered available iodide in normal and hyperthyroid subjects. *Clin. Res.*, 1971, *19*, 560.

34. HOLLANDER C. S., SHENKMAN L. — The physiological role of triiodothyronine. *Am. J. Med. Sci.*, 1972, *264*/1, 4-7.

35. IBBERTSON I. K. — Personal communication, cité dans KARMARKAR M. G., KOCHUPILLAI N., DEO M. G., RAMALINGASWAMI V. — Adaptation of thyroid gland to iodine deficiency. *Life Sciences*, 1969, *8*, 1135-1141.

36. INGBAR S. H., BRAVERMAN L. E., DAWBER N. A., LEE G. Y. — A new method for measuring the free thyroid hormone in human serum and an analysis of the factors that influence its concentration. *J. Clin. Invest.*, 1965, *44*, 1679.

37. INGBAR S. H., FREINKEL N. — Regulation of the peripheral metabolism of the thyroid hormones. *Recent Progr. Hormone Res.*, 1960, *16*, 353.

38. IVY H. K., WAHNER H. W., GORMAN C. A. — Triiodothyronine (T3) toxicosis. *Arch. Intern. Med.*, 1971, *128*, 529-534.

39. KARMARKAR M. G., KOCHUPILLAI N., DEO M. G., RAMALINGASWAMI V. — Adaptation of thyroid gland to iodine deficiency. *Life Sci.*, 1969, *8*, 1135-1141.

40. KOCHUPILLAI N., KARMARKAR M. G., WEIGHTMAN D., HALL R., DEO M. G., MOKENDRICK M., EVERED D. C., RAMALINGASWAMI V. — Pituitary-thyroid axis in Himalayan endemic goitre. *Lancet*, 1973, *1*, 1021-1024.

41. KOUTRAS D. A., BERMAN M., SFONTOURIS J., RIGOPOULOS G. A., KOUKOULOMMATI A. S., MALAMOS B. — Endemic goiter in Greece : thyroid hormone kinetics. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1970, *30*, 479-487.

42. LARSEN P. R. — Salicylate induced increases in free triiodothyronine (FT3) in human serum : Evidence for binding of T3 to thyroxine-binding prealbumin (TBPA). *The Endocrine Society, 53rd meeting*, Abstract n° 131.

43. LARSEN P. R. — Technical aspects of the estimation of triiodothyronine in human serum : Evidence of conversion of thyroxine to triiodothyronine during assay. *Metabolism*, 1971, *20*, 609-624.

44. LARSEN P.R. — Direct immunoassay of triiodothyronine in human serum. *J. Clin. Invest.*, 1972, *51*, 1939.

45. LARSEN P. R.— Triiodothyronine : Review of recent studies of its physiology and pathophysiology in man. *Metabolism*, 1972, *21*, 1073.

46. LASSITER W. E., STANBURY J. B. — The in vivo conversion of thyroxine to 3:5:3'.triiodothyronine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1958, *8*, 903.

47. LIEBLICH J., UTIGER R. D. — Triiodothyronine radioimmunoassay. *J. Clin. Invest.*, 1972, *51*, 157.

48. LERMAN J. — The physiological activity of L-triiodothyronine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1953, *13*, 1341.

49. MAC CARRISSON R. — The problem of endemic goiter. *Brit. Med. Bul.*, 1960, *16*, 113-117.

50. MAC LAGAN N. F., SPROTT W. E., WILKINSON J. H. — Effect of 3:5:3'.L.triiodothyronine and certain anti-thyroxine substances on the oxygen consumption of mice. *Lancet*, 1952, *2*, 915.

51. MALAMOS et coll. — Endemic goiter in Greece. Epidemiologic and genetic studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1966, *26*, 688-695.

52. MALAMOS B., KOUTRAS D. A., MANTZOS J., CHIOTAK L., SFONTOURIS J., PAPADOPOULOS S. N., RIGOPOULOS G. A., PHARMAKIOTIS A. D., VLASSIS G. — Endemic goiter in Greece : Effects of iodized oil injection. *Metabolism*, 1970, *19*, 569-580.

53. MIROUZE J., JAFFIOL C., PASTORELLO R., BALDET L. — Nouvelle technique d'étude du métabolisme des hormones thyroïdiennes (T 4 125-T 3 131), données expérimentales et cliniques. *Ann. Endocrinol.*, 1967, *28*, 445.

54. MITSUMA T., GERSHENGORN M. C., COLUCCI J., HOLLANDER C. S. — Radioimmunoassay of triiodothyronine in unextracted human serum. *Rapid communication*, 1971, *33*, 364-366.

55. MITSUMA T., NIHEI N., GERSHENGORN M. C., HOLLANDER C. S. — Serum triiodothyronine : measurements in human serum by radioimmunoassay with corroboration by gas-liquid chromatography. *J. Clin. Invest.*, 1971, *50*, 2679-2688.

56. NAUMAN J., NAUMAN A., WERNER S. C. — Total and free triiodothyronine in human serum. *J. Clin. Invest.*, 1967, *46*, 1346.

57. NICOLOFF J. F., SINGER P. A. — Evidence for triiodothyronine (T3) stimulation of thyrotrophin-releasing hormone (TRH) secretion in man (Abstract). *J. Clin. Invest.*, 1972, *51*, 69a.

58. NOUEL J. P., BRUNELLE Ph., CHOMANT J., SEGOND G., BOHUON C. — La T 3 sérique en pathologie thyroïdienne. *Nouvelle Presse Médicale*, 1973, *2*, 219-222.

59. ODDIE T.H., FISHER D.A., DUSSAULT J.H., THOMPSON C. S. — Triiodothyronine turn-over in euthyroid subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1971, *33*, 653.

60. OGIHARA T., OKI K., IIDA Y., HAYASHI S. — Endemic goiter in Sarawak Borned Island : Prevalence and pathogenesis. *Endocrinol. Jap.*, 1972, *19*, 285-293.

61. OGIHARA T., YAMAMOTO T., FUKUCHI M., OKI K. — Serum thyrotropin levels of natives in Sarawak, Borned Island. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972, *35*, 711-715.

62. OPPENHEIMER J. H., KOERNER D., SCHWARTZ H. L., SURKS M. I. — Specific nuclear triiodothyronine binding sites in rat liver and kidney. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972, *35*, 330.

63. OPPENHEIMER J. H., SCHADLOW A. R., KOERNER D., SCHWARTZ H. L., SURKS M. I. — Identification of apparently specific triiodothyronine (T3) receptor sites in rat adenohypophysis and hepatic nuclei (Abstract). *J. Clin. Invest.*, 1972, *51*, 70a.

64. OPPENHEIMER J. H., SCHWARTZ H. L., SHAPIRO H. C., BERNSTEIN G., SURKS M. I. — Differences in primary cellular factors influencing the metabolism and distribution of 3.5.3'L-triiodothyronine and L-thyroxine. *J. Clin. Invest.*, 1970, *49*, 1016-1024.

65. OPPENHEIMER J. H., SCHWARTZ H. L., SURKS M. I. — Propylthiouracil inhibits the conversion of L-thyroxine to L-triiodothyronine. An explanation for the antithyroxine effect of propylthiouracil and further support of the concept that triiodothyronine is the active thyroid hormone. *J. Clin. Invest.*, 1972, *51*, 2493.

66. PATEL Y. C., PHARAOH P. O., HORNABROOK R. W., HETZEL B. S. — Serum triiodothyronine, thyroxine and thyroid-stimulating hormone in endemic goiter : A comparaison of goitrous and nongoitrous subjects in New Guinea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, *37*, 783.

67. PHARAOH P. O., LAWTON N. F., ELLIS S. M., WILLIAMS E. S., EKINS R. P. — The role of triiodothyronine (T3) in the maintenance of euthyroidism in endemic goiter. *Clin. Endocrinol., (Oxf.)*, 1973, *2*, 193-199.

68. PIND K. — Paper chromatographic determination of thyroid hormone (3,5,3'-triiodothyronine) in serum without radio-iodine. *Acta Endocrinol.*, 1957, *26*, 263.

69. PISAREV M. A,, UTIGER R. D., SALVANESCHI J. P., ALTSCHULER N., DE GROOT L. J. — Serum TSH and thyroxine in goitrous subjects in Argentina. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1970, *30*, 680.

70. PITTMAN C. S., CHAMBERS J. B., READ V. H. — The extrathyroidal conversion rate of thyroxine to triiodothyronine in normal man. *J. Clin. Invest.*, 1971, *50*, 1187.

71. PITT-RIVERS R., STANBURY J. B., RAPP B. — Conversion of thyroxine to 3.5.3'triiodothyronine in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1955, *15*, 616.

72. QUERIDO A., SCHUT K., TERPSTRA J. — Ciba Foundation colloquia on Endocrinoly. 1957, *16*, 124.

73. RABINOWITZ H., HERCKER E. S. — Thyroxine : conversion to triiodothyronine by isolated perfused rat heart. *Science*, 1971, *173*, 1242.

74. RALL J. E., ROBBINS J., LEWALLEN C. G. — The thyroid. *In* PINCUS G., THIMAN K., ASTWOOD E. (Eds). — The hormones. New-York, *Academic*, 1964, 159.

75. ROCHE M. et coll. — Endemic goiter in Venezuela. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1957, *17*, 99-110.

76. ROCHE J., LISSITZKY S., MICHEL R. — Sur la présence de triiodothyronine dans la thyroglobuline. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1952, *234*, 1228.

77. RUPP J. J., CHAVARRIA C., PASCHKIS K. E., CHUBLARIAN E. — The occurence of triiodothyronine as the only circulating thyroid hormone. *Ann. Intern. Med.*, 1959, *51*, 359.

78. SCHADLOW H. L., SURKS M. I., SCHWARTZ H. L., OPPENHEIMER J. H. — Specific triiodothyronine binding sites in the anterior pituitary of the rat. *Science (Wash., D. C.)*, 1972,, *176*, 1252.

79. SHIMODA S., GREER M. A. — Stimulation of in vitro iodothyronine synthesis in thyroid lobes from rat given a low iodine diet, propylthiouracil or TSH in vivo. *Endocrinology*, 1966, *74*, 902.

80. STANBURY J. B. — Conférence de l'O. M. S. sur le goitre endémique. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1953, *13*, 1270-1278.

81. STERLING K. — Free thyroxine and triiodothyronine. *Critical Review Clin. Lab. Sci.*, 1971, *2*, 223.

82. STERLING K. — The signifiance of circulating triiodothyronine. *Recent Progr. Hormone Res.*, 1970, *26*, 249.

83. STERLING K., BELLABARBA D., NEWMAN E. S., BRENNER M. A. — Determination of triiodothyronine concentration in human serum. *J. Clin. Invest.*, 1969, *48*, 1150-1153.

84. STERLING K., BRUNNER M. A., NEWMAN E. S. — Conversion of thyroxine to triiodothyronine in normal human subjects. *Science*, 1970, *169*, 1099.

85. STERLING K., BRENNER M, A., NEWMAN E. S., BELLABARBA D. — The signifiance of triiodothyronine (T3) in maintenance of euthyroid status after treatment of hyperthyroidism. *Clin. Res.*, 1970, *18*, 677 (Abstract).

86. STERLING K., REFETOFF S., SELENKOW H. A. — T3 thyrotoxicosis — thyrotoxicosis due to elevated serum triiodothyronine levels. *JAMA*, 1970, *213*, 571-575.

87. SURKS M. I., SCHADLOW A. R., OPPENHEIMER J. H. — Radioimmunoassay of plasma T3 in patients maintained on hormonal replacement. *J. Clin. Invest.*, 1972, *51*, 3104-3113.

88. TAUROG A., PORTER J., THIO D. — Nature of the 131 I-I compounds released into the thyroid veines of rabbits, dogs and cats, before and after TSH administration. *Endocrinology*, 1964, *74*, 902.

89. VAN ARSDEL P., HOGNESS J. R., WILLIAMS R. M., ELGEE N. — Comparative distribution and fate of 131 I labeled thyroxine and triiodothyronine. *Endocrinology*, 1954, *55*, 332.

90. VAN DER SCHRIECK H. G., DE NAYER P., BECKERS C., DE VISSCHER M. — Endemic goiter in the Ueles : A study of thyroxine binding proteins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1965, *25*, 1643.

91. VOLPERT E. M., GRINBERG R., WERNE S. C. — In vivo deiodination of labelled I-thyroxine to I-3, 5-3' triiodothyronine in mouse and in human pituitary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1963,, *23*, 140.

92. WAHNER H. W., MAYBERRY W. E., GAITAN E., GAITAN J. E. — Endemic goiter in the Cauca Valley. 3. Role of serum TSH in goitrogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1971, *32*, 491-496.

93. WILKINSON J. H., MAC LAGAN N. F. — Effect of anti-thyroxine compound on the metabolism of radioactive thyroxine and triiodothyronine in rats. *Lancet*, 1953, *2*, 1024.

94. WOEBER K. A., HECKER E., INGBAR S. H. — The effects of an acute load of thyroxine on the transport and peripheral metabolism of triiodothyronine in man. *J. Clin. Invest.*, 1969, *49*, 650.

95. WOEBER K. A., SOBEL R. J., INGBAR S. H., STERLING K. — The peripheral metabolism of triiodothyronine in normal subjects and in patients with hyperthyroidism. *J. Clin. Invest.*, 1970, *49*, 643-649.

96. ZANINOVICH A. A., FARACH H., EZRIN C., VOLPÉ R. — Lack of significant binding of L-triiodothyronine by thyroxine-binding globuline *in vivo* as demonstrated by acute disappearance of 131-I labelled triiodothyronine. *J. Clin. Invest.*, 1966, *45*, 1290.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 1

PREMIÈRE PARTIE : TRIIODOTHYRONINE ET GOITRE ENDÉMIQUE

I. — TRIIODOTHYRONINE 3

Historique. — Méthodes de dosage. — Métabolisme de la triiodothyronine. — Régulation de la sécrétion de la T3. — T3 et circonstances pathologiques.

II. — LE GOITRE ENDÉMIQUE 28

Généralités. — Facteurs étiologiques. — Exploration thyroïdienne dans le goitre endémique. — La triiodothyronine au cours du goitre endémique.

III. — DISCUSSION 44

DEUXIÈME PARTIE : ENQUÊTE D'OLORON-STE-MARIE

I. — CHOIX DE LA POPULATION 47

II. — MÉTHODES ET TECHNIQUES . . . 49

Techniques de dosage. — Répartition des sujets.

III. — RÉSULTATS 52

Triiodothyronine. — Corrélation entre la T3 et les autres paramètres étudiés.

IV. — DISCUSSION 58

CONCLUSION 61

BIBLIOGRAPHIE 63